



DIANA PATRÍCIA DIAS Relatório de Estágio na Unidade de Estudos
PEREIRA Clínicos da *Keypoint CRO*



DIANA PATRÍCIA DIAS PEREIRA **Relatório de Estágio na Unidade de Estudos Clínicos da Keypoint CRO**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biomedicina Farmacêutica, realizada sob a orientação científica de Dra. Patrícia Margarida Real Pedrosa de Sousa da Costa Jorge, *Clinical Project Manager* na Unidade de Estudos Clínicos da *Keypoint CRO* e da Professora Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

“Research should be an activity devoted to the exploration of the laws of nature driven only by a desire to know the truth.”

(Good Epidemiological Practice IEA Guidelines, November 2007)

o júri

Presidente	Professor Doutor Francisco Luís Maia Mamede Pimentel Professor Associado Convidado com Agregação, Universidade de Aveiro
Arguente	Professora Doutora Maria Joana da Costa Gomes da Silva Professora Adjunta, Universidade de Aveiro
Orientador	Professora Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino Professora Auxiliar, Universidade de Aveiro

agradecimentos

Dedico o presente trabalho a todas as pessoas que me acompanharam nesta fase tão importante da minha vida.

Começo por citar o Professor Luís Almeida e o Professor Bruno Gago por todo o esforço e dedicação à implementação do Mestrado de Biomedicina Farmacêutica em Portugal que me permitiu adquirir uma base teórica crucial para a entrada no mercado de trabalho.

Agradeço a todas as pessoas do *Grupo Keypoint*, que me acolheram com carinho e atenção durante o estágio de 9 meses, especialmente à Dra. Ana Macedo (CEO do Grupo *Keypoint*) por me ter dado a oportunidade de fazer parte desta equipa. À Dra. Nélia Lima e Dra. Tânia Caseiro pelo apoio constante. Ao Dr. Paulo Garcia pela orientação ao longo do estágio. À Dra. Patrícia Sousa pela orientação e apoio na elaboração do relatório de estágio.

Saliento o apoio dos meus pais e da minha irmã, que são um pilar base na minha vida.

Por último, mas não menos importante, um obrigada a todos os meus amigos, especialmente à Sara Costa, Tânia Silva e Diogo Domingues pela motivação e coragem nos momentos mais difíceis.

Neste momento trabalho numa empresa multinacional, com um grande leque de oportunidades, para continuar a crescer e tornar-me cada vez mais realizada. Todos contribuíram para este resultado.

palavras-chave

Estágio, CRO, estudos observacionais, ensaios clínicos, *medical writing*.

resumo

O estágio proposto na Unidade de Estudos Clínicos da *Keypoint CRO* (uma das áreas de negócio do Grupo *Keypoint*), visava desempenhar sobretudo tarefas de Monitorização de estudos clínicos (ensaios clínicos, estudos observacionais ou avaliação de produtos funcionais), mas também tarefas de *Study Coordinator*, *Clinical Trial Assistant* (CTA) e *Medical Writing*, durante um período aproximado de 9 meses.

A realização de estágio tinha como objetivo consolidar os conteúdos teóricos adquiridos durante a formação académica e assim obter a experiência necessária para entrar no mercado de trabalho com a maior brevidade possível.

O estágio decorreu em três áreas: estudos observacionais, ensaios clínicos e *medical writing*. A área dos estudos observacionais foi a de maior preponderância neste estágio e as funções desempenhadas na monitorização destes estudos nos centros de investigação, cruzaram as 3 principais etapas de monitorização: iniciação, acompanhamento e encerramento do centro.

Como resultado deste processo foi desenvolvido um perfil profissional multidisciplinar procurado pelas empresas no atual mercado de trabalho.

keywords

Training, CRO, non-interventional studies, clinical trials, medical writing.

abstract

The proposed internship in clinical studies unit of Keypoint CRO (one of the business areas of the Group Keypoint), aimed primarily perform tasks of clinical studies monitoring (clinical trials, non-interventional studies or evaluation of functional products), but also tasks of study site coordinator, clinical trial assistant, medical writing for a period of approximately 9 months.

The training had as objective to deepen the hard skills obtained during the academic background and so get the needed experience to initiate the professional life as soon as possible.

The training occurred in three main areas: non-interventional studies, clinical trials and medical writing. The non-interventional studies was the area more trained. The type of task performed was monitoring of these studies in the investigational sites, throughout three monitoring phases: initiation, monitoring and close-out of the site.

As a result it was developed a multidisciplinary profile and entrepreneurship skills that it is very appreciated by the sector companies in this moment.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	i
ÍNDICE – TABELAS.....	iii
ÍNDICE – FIGURAS.....	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos do Estágio e Responsabilidades atribuídas	2
2. ESTUDOS OBSERVACIONAIS vs ENSAIOS CLÍNICOS.....	5
2.1 Principais Características dos Estudos Observacionais e dos Ensaios Clínicos	5
2.2 Legislação, <i>Guidelines</i> e contexto Regulamentar aplicável aos Estudos Observacionais em Portugal	8
2.3 Legislação, <i>Guidelines</i> e contexto Regulamentar aplicável aos Ensaios Clínicos, em Portugal .	10
2.4 Situação atual dos Ensaios Clínicos e dos Estudos Observacionais em Portugal.....	12
3. PERFIL DA INSTITUIÇÃO DE ACOLHIMENTO – Grupo <i>Keypoint</i>	15
3.1 História do Grupo <i>Keypoint</i> desde 1999	15
3.2 Organização do Grupo <i>Keypoint</i>	17
3.3 Estudos <i>ongoing</i> na <i>Keypoint CRO</i> entre setembro de 2011 e setembro de 2012.....	19
4. FORMAÇÃO OBTIDA DURANTE O PERÍODO DE ESTÁGIO	21
5. DESCRIÇÃO DAS TAREFAS DESEMPENHADAS NA <i>KEYPOINT CRO</i>	25
5.1 No âmbito de Estudos Observacionais.....	29
5.1.1 Avaliação dos potenciais Centros de Investigação participantes e Seleção dos Investigadores do Estudo	29
5.1.2 Submissão do Estudo ao Centro / Visita de Apresentação do Estudo	31
5.1.3 Iniciação do Centro de Investigação – Visita de Início ao Centro	33
5.1.4 Acompanhamento de um Estudo (telefónico ou presencial)	35
5.1.5 Encerramento de um Centro – Visita de Encerramento / Regras de Arquivo da documentação do Estudo	38

5.2 No âmbito de Ensaaios Clínicos.....	40
5.2.1 Submissões às Entidades Competentes CEIC, Infarmed, CNPD e aos Conselhos de Administração dos Centros participantes	40
5.2.2 Visitas de Início, Monitorização e Encerramento na perspetiva de observadora.....	44
5.2.3 Experiência como <i>Study Site Coordinator</i>	46
5.3 <i>Medical Writing</i>	47
5.3.1 Colaboração na redação do Protocolo de Estudos Investigacionais.....	47
5.3.2 Colaboração na redação de Artigos Científicos.....	47
 6. DISCUSSÃO	 51
6.1 Competências adquiridas durante o estágio.....	51
6.2 Contributo da formação de base para o bom desempenho durante o estágio.....	52
6.3 Reflexão sobre os pontos críticos e eventuais dificuldades em cada fase de implementação de um Estudo.....	52
 7. CONCLUSÃO	 57
 BIBLIOGRAFIA	 59
 ANEXO I - Glossário de Termos	 61
ANEXO II - Investigação Clínica em Portugal – Estatísticas do Infarmed de 2011	65

ÍNDICE – TABELAS

Tabela 1 Percurso histórico do Grupo <i>Keypoint</i>	16
Tabela 2 Áreas de Negócio do Grupo <i>Keypoint</i>	18
Tabela 3 SOPS de ensaios clínicos e estudos observacionais.....	23
Tabela 4 Tarefas desempenhadas no âmbito de estudos observacionais. DM2 – Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo II.....	26
Tabela 5 Tarefas desempenhadas no âmbito de ensaios clínicos	27
Tabela 6 Tarefas desempenhadas no <i>Medical Writing</i>	28
Tabela 7 Documentos necessários de acordo com os requisitos gerais de submissão	32

ÍNDICE – FIGURAS

Figura 1 Legislação e <i>Guidelines</i> aplicáveis aos estudos observacionais, em Portugal.....	10
Figura 2 Legislação e <i>Guidelines</i> aplicáveis aos ensaios clínicos, em Portugal. GCP – <i>Good Clinical Practices</i>	11
Figura 3 Organização do Grupo <i>Keypoint</i>	17
Figura 4 Estudos <i>ongoing</i> na <i>Keypoint CRO</i> entre setembro de 2011 e setembro de 2012	19
Figura 5 Formações realizadas durante o estágio curricular na <i>Keypoint CRO</i>	22
Figura 6 Calendarização dos projetos atribuídos durante os 9 meses de estágio.	25
Figura 7 Processo de Avaliação / Seleção dos Centros e Investigadores participantes num estudo observacional	29
Figura 8 <i>Checklist</i> de aspetos a serem verificados pelo monitor durante uma visita de acompanhamento ao Centro.	36
Figura 9 Pedido de Autorização de Ensaio Clínico – Estatísticas de 2011.....	65
Figura 10 Fase de Desenvolvimento Clínico – Estatísticas de 2011.	65
Figura 11 Origem da(s) Substância(s) Ativa(s) do(s) Medicamento(s) Experimental(ais) de Teste – Estatísticas de 2011	66
Figura 12 Classificação ATC do(s) Medicamento(s) Experimental(ais) – Estatísticas de 2011.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

AEC – Autorização de Ensaio Clínico

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

ARS – Administração Regional de Saúde

BD – Base de Dados

CA – Conselho de Administração

CE – Comissão de Ética

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CHLN – Centro Hospitalar de Lisboa Norte

CI - Consentimento Informado

CNPD – Comissão Nacional de Proteção de Dados

CRA – Clinical Research Associate

CRD – Caderno de Recolha de Dados

CRO - Contract Research Organization

CTA – Clinical Trial Assistant

EMA – European Medicines Agency

EudraCT – European Clinical Trials Database

GCP - Good Clinical Practices

GEPS – Good Epidemiological Practices

GPPs – Good Pharmacoepidemiological Practices

GVP - Guideline on Good Pharmacovigilance Practices

IEA – International Epidemiological Association

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P

ISPE - International Society of Pharmacoepidemiology

PAEC – Pedido de Autorização de Ensaio Clínico

PNEC – Plataforma Nacional de Ensaaios Clínicos

PPCE – Pedido de Parecer à Comissão de Ética

SOPs – Standard Operating Procedures

1. INTRODUÇÃO

O Mestrado em Biomedicina Farmacêutica permite obter competências ao nível da investigação, desenvolvimento, avaliação, aprovação e comercialização de medicamentos, produtos biológicos e outros produtos para a saúde para o benefício dos doentes e da saúde pública. No âmbito deste mestrado existe a possibilidade de, no segundo ano curricular, a tese de mestrado final ser realizada em ambiente empresarial através da realização de um estágio curricular que corresponde a 42 ECTS. A minha decisão, tomada muito precocemente, foi enveredar por esta componente prática (estágio curricular), na convicção de que seria uma ótima oportunidade para consolidar os conteúdos teóricos adquiridos durante a formação académica e assim obter a experiência necessária para entrar no mercado de trabalho com a maior brevidade possível.

O Grupo *Keypoint* como instituição de acolhimento para realização de estágio curricular justificou-se por se tratar de uma empresa não segmentada em departamentos, multidisciplinar e com uma grande oferta de serviços ao cliente na área da consultoria científica na saúde. O estágio iniciou-se a 5 de setembro de 2011 e terminou a 5 de junho de 2012, segundo a orientação da Dra. Patrícia Margarida Real Pedrosa de Sousa da Costa Jorge, *Clinical Project Manager* na Unidade de Estudos Clínicos da *Keypoint* CRO e coorientação da Professora Doutora Maria do Amparo Ferreira Faustino do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

No presente relatório, como resposta à experiência obtida durante o período de 9 meses, serão abordados vários aspetos:

- A definição de ensaio clínico e estudo observacional.
- O enquadramento geral dos ensaios clínicos e estudos observacionais em Portugal.
- Uma breve apresentação do Grupo *Keypoint*, onde se desenvolveu o estágio.
- A descrição detalhada das atividades desempenhadas durante o período de estágio.
- Uma análise crítica em relação às atividades desempenhadas e breve reflexão acerca da experiência adquirida durante os 9 meses de estágio.

1.1 Objetivos do Estágio e Responsabilidades atribuídas

No início do estágio foram estabelecidos vários objetivos e atribuídas diversas responsabilidades.

Objetivos Gerais

- Obter uma experiência transdisciplinar, contactando com as várias áreas de trabalho da empresa.
- Incorporar a política de qualidade do Grupo *Keypoint*, nomeadamente processos e procedimentos.
- Contribuir com novas ideias, desenvolvendo uma atitude crítica em relação aos projetos desenvolvidos.
- Desenvolver e aprofundar competências pessoais para a melhoria do trabalho em equipa e contacto com potenciais clientes.
- Aplicar as competências técnicas e consolidar o conhecimento já adquirido.
- Adquirir formação específica de um Monitor Júnior fornecida pela *Keypoint CRO*.
- Colaborar ativa e autonomamente nos projetos da *Keypoint CRO*, após os 3 meses iniciais de estágio.

Objetivos Específicos

- Distinguir as especificidades dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais.
- Conhecer aprofundadamente o enquadramento legal aplicável aos ensaios clínicos e aos estudos observacionais.
- Conhecer as diferenças associadas aos procedimentos de preparação, implementação e acompanhamento de ensaios clínicos e estudos observacionais.
- Colaborar em estudos observacionais em fase inicial de implementação, de forma a acompanhar todas as etapas do processo.
- Colaborar em estudos observacionais de diferentes áreas terapêuticas, de forma a adquirir flexibilidade e experiência em diversas áreas clínicas.
- Acompanhar atividades de monitorização de ensaios clínicos.
- Desenvolver competências ao nível do *Medical Writing*.

Responsabilidades atribuídas

Interação com a coordenação na:

- Identificação e transmissão à equipa de todas as dificuldades e problemas enfrentados durante o estágio, associados a projetos, ou mesmo à própria metodologia de trabalho.
- Identificação e transmissão de todas as necessidades de treino e motivações específicas.
- Cumprimento de todas as obrigações legais, regulamentares e éticas inerentes aos ensaios clínicos e estudos observacionais.
- Cumprimento do Plano de Monitorização de cada estudo implementado.
- Participação em teleconferências com o Promotor dos estudos.
- Elaboração de *updates* periódicos dos estudos para o Gestor de Projeto.
- Cumprimento das *timelines* definidas.
- Promoção de uma relação de interação e confiança com os investigadores e membros da equipa envolvidos nos estudos a realizar.

2. ESTUDOS OBSERVACIONAIS vs ENSAIOS CLÍNICOS

Nesta secção pretende-se apresentar as principais características dos dois tipos de estudos clássicos na área da investigação biomédica: ensaios clínicos e estudos observacionais ou não-interventivos.

2.1 Principais Características dos Estudos Observacionais e dos Ensaios Clínicos

Estudos observacionais

Um estudo observacional tem como objetivo observar o efeito de um medicamento (ou uma atividade ou estilo de vida) na população em geral, sem o recrutamento de doentes num ambiente controlado. Este tipo de estudos não envolve uma intervenção ativa, contempla exclusivamente a observação **(1)**. Segundo a lei nº46/2004 de 19 de agosto, um «Ensaio sem intervenção» corresponde ao tipo de “estudo no âmbito do qual os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na autorização de introdução no mercado desde que a inclusão do participante numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de ensaio, mas dependa da prática corrente; a decisão de prescrever o medicamento esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo; não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos”.

Uma outra definição de estudo observacional e que corrobora o contemplado na lei anterior, é apresentada na “Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)” da European Medicines Agency (EMA), publicada em 20 de fevereiro de 2012, definindo estudo não interventivo como um estudo que cumpre os seguintes requisitos **(2)**:

- O produto médico é prescrito da mesma forma que é prescrito na prática clínica, de acordo com os termos de autorização de introdução no mercado;
- A alocação do doente para uma determinada estratégia terapêutica não decorre em função do protocolo do estudo, mas sim pela prática clínica corrente e a decisão de prescrição de determinado medicamento é claramente independente da decisão do médico incluir o doente no estudo;

- Não são aplicados procedimentos de diagnóstico e de monitorização adicionais aos doentes e os métodos epidemiológicos são usados para análise dos dados recolhidos;

Os estudos não-interventivos são definidos pela abordagem metodológica usada e não pelos objetivos científicos e podem ser classificados de diferentes formas, dependendo de como são comparados os grupos e em que período de tempo **(1)**.

Assim, e no que concerne aos estudos observacionais, devemos ter em consideração os seguintes tipos de estudos:

Transversal – neste tipo de estudo são analisados os dados que foram recolhidos de uma população para fornecer como que uma “fotografia” dessa mesma população num determinado momento. Este tipo de estudo é usado para avaliar por exemplo a associação da incidência de uma doença a uma determinada localização geográfica **(1)**.

Longitudinal – este tipo de estudo inclui várias observações para cada indivíduo ao longo do tempo e é usado para medir alterações numa ou mais características mensuráveis de uma população ou subgrupo, que tenham sido previamente selecionados de acordo com critérios específicos. Um estudo *cohort* é um estudo longitudinal que pode ser retrospectivo (usando informação já disponível, registos em arquivo) ou prospetivo (envolve o seguimento de um grupo de pessoas com características específicas, ao longo de um determinado período de tempo) **(1)**.

Caso-Controllo – neste tipo de estudo, um grupo de pessoas que tenha uma característica específica como uma doença ou condição (grupo caso), é comparado com um grupo que não tem essa mesma característica (grupo controlo). Todos os indivíduos de ambos os grupos têm uma exposição comparável a fatores de risco específicos e conhecidos. Desta comparação é medida a probabilidade de exposição a certos riscos como uma causa da característica em medição / avaliação **(1)**.

Ensaaios clínicos

Os ensaios clínicos são estudos que exigem uma intervenção ativa a efetuar no sujeito de investigação e em que o investigador utiliza a aleatorização **(3)**. De acordo com a lei nº46/2004 de 19 de agosto, um ensaio clínico é designado como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos

farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” (4).

Um ensaio clínico envolve várias fases e caracterizam-se da seguinte forma:

Ensaio Clínico de Fase I

Os ensaios clínicos de fase I correspondem ao primeiro tipo de estudos realizados em seres humanos, normalmente numa amostra 20 a 80 voluntários saudáveis. O principal objetivo deste tipo de estudos é avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinamia do novo medicamento experimental.

Os ensaios clínicos de fase I normalmente são realizados em voluntários saudáveis, no entanto podem ser conduzidos em doentes com a doença em estudo, quando se tratam de patologias graves tais como doença oncológica ou SIDA (5).

Ensaio Clínico de Fase II

Os ensaios clínicos de fase II têm como objetivo avaliar a eficácia terapêutica e segurança de um novo medicamento em doentes com a doença em estudo. São normalmente realizados num número limitado de doentes (amostra de 25 a 100 doentes), selecionados através de critérios rigorosos, conduzidos em ambiente controlado e sujeitos a uma monitorização cuidada. Com este tipo de ensaios confirma-se se o novo medicamento tem um efeito terapêutico e avalia-se a sua toxicidade de forma a se selecionar o regime terapêutico (a dose e a frequência de administração) para os ensaios de Fase III (5).

Ensaio Clínico de Fase III

Os ensaios clínicos de fase III são estudos comparativos, geralmente multicêntricos (estudo realizado em mais de um Centro de ensaio e, consequentemente, por mais de um investigador principal.), conduzidos para demonstrar a segurança, eficácia e benefício terapêutico de um novo medicamento por comparação com um medicamento padrão e/ou placebo. Estes estudos são

necessários para a submissão às Autoridades Regulamentares do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Estes ensaios são realizados em amostras de grandes dimensões, normalmente envolvendo centenas a milhares de doentes **(5)**.

Todos os ensaios clínicos realizados desde a fase I à fase III são essenciais para a aprovação do novo medicamento pelas autoridades competentes **(5)**.

Ensaio Clínico de Fase IV

Os ensaios clínicos de fase IV são estudos realizados após a obtenção da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e estão relacionados com a indicação terapêutica aprovada. Estes estudos são necessários para se conseguir aprofundar conhecimentos sobre a utilização do medicamento, como a avaliação de interações medicamentosas adicionais, avaliação de dose-resposta, deteção de reações adversas previamente desconhecidas ou inadequadamente quantificadas, entre outros. Nesta fase IV pretende-se estudar os riscos e os benefícios de um determinado medicamento, ao longo de um período de tempo maior e num número de doentes superior em relação às fases I, II e III **(5)**.

2.2 Legislação, *Guidelines* e contexto Regulamentar aplicável aos Estudos Observacionais em Portugal

Tal como já foi referido, os estudos observacionais ou ensaios sem intervenção, podem assumir várias designações e tipologias, refletindo objetivos diferenciados, metodologias distintas e diversas categorias de informação recolhida. Neste tipo de estudos o objetivo é meramente a observação, não estando contemplada qualquer alteração à prática terapêutica, mas está inerente a recolha e tratamento de dados pessoais.

Relativamente ao tratamento de dados pessoais, em **1998** foi aprovada legislação nacional, a *Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, Lei de Proteção de Dados Pessoais*, com o princípio geral de que “O tratamento de dados pessoais deve processar-se de forma transparente e no estrito respeito pela reserva da vida privada, bem como pelos direitos, liberdades e garantias fundamentais” **(6)**.

Em **2007** foi adotada pela Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) a *Deliberação nº 227, aplicável aos tratamentos de dados pessoais efetuados no âmbito de estudos de investigação*

científica na área da saúde (excluindo os estudos experimentais, que foram objeto de uma deliberação autónoma) **(7)**. Esta deliberação foi adotada devido ao elevado e crescente número de notificações de tratamentos de dados pessoais relativos a estudos de investigação na área da saúde e a celeridade requerida pela CNPD na sua apreciação. Na elaboração da *Deliberação nº 227* foram tidos em conta os princípios gerais da *Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, Lei de Proteção de Dados*. Nesta deliberação foram estabelecidos os princípios fixados pela CNPD na apreciação das notificações de tratamentos de dados, com a finalidade pelo qual são submetidos. Esta deliberação foi também uma forma de disponibilizar aos responsáveis do tratamento de dados, os princípios de proteção de dados aplicáveis nestas situações e estabelecer regras orientadoras para o correto cumprimento da Lei de Proteção de Dados. Para além destes princípios, pretendeu dar a conhecer, aos titulares dos dados, os direitos que lhes assistem e os limites estabelecidos para o tratamento dos seus dados. Em termos regulamentares, a CNPD é o organismo nacional responsável por assegurar o cumprimento do princípio da proteção de dados pessoais, intervindo na avaliação das várias submissões de estudos observacionais. Portanto, a obtenção da autorização de CNPD é um requisito necessário para se proceder à recolha de dados no âmbito da realização de um estudo observacional em território nacional.

Para além da legislação nacional que pretende assegurar o cumprimento do princípio - proteção de dados pessoais, existem outras normas orientadoras que servem de base para a realização de estudos observacionais em Portugal, nomeadamente as *Good Pharmacoepidemiological Practices* (GPPs) e as *Good Epidemiological Practices* (GEPs) **(8)**.

As GPPs, publicadas em **2007**, pela *International Society of Pharmacoepidemiology* (ISPE), propõem as práticas e procedimentos mínimos que devem ser assegurados de forma a garantir a integridade e qualidade da investigação farmacoepidemiológica **(9)**. Para além das GPPs, existem também as GEPs, desenvolvidas pela *IEA-European Federation* e publicadas em novembro de **2007**, com o objetivo de destacar os princípios éticos gerais, a importância do consentimento informado, assim como as regras de um bom comportamento perante o tratamento de dados pessoais, documentação e publicação dos dados de um estudo epidemiológico.

Em termos éticos, a *Declaração de Helsínquia* é a orientação de referência para assegurar o cumprimento dos princípios éticos em qualquer investigação médica com seres humanos **(10)**. Quando se trata de um estudo observacional, visto que não está inerente uma intervenção médica, mas apenas a recolha de dados, levantam-se menos questões éticas, mas para todo o efeito estes estudos são alvo de uma avaliação ética local em cada Comissão de Ética da

instituição / Centro que se pretende implementar o estudo. Assim na figura 1, encontra-se esquematizada a legislação e *guidelines* aplicáveis aos estudos observacionais em Portugal.



Figura 1 Legislação e *Guidelines* aplicáveis aos estudos observacionais, em Portugal
GPP – *Good Pharmacoepidemiological Practices*, GEP – *Good Epidemiological Practices*

2.3 Legislação, *Guidelines* e contexto Regulamentar aplicável aos Ensaios Clínicos, em Portugal

Segundo, Vaz Carneiro “Um ensaio clínico é um estudo de grande complexidade, quer científica quer ética, quer legal quer formal, e quer financeira” (11). Assim, justifica-se o nível de burocracia existente, como sendo indispensável para garantir a qualidade dos procedimentos (11).

As Boas Práticas Clínicas – *Guideline for Good Clinical Practices* (GCP), são a referência internacional que orienta o *design*, condução, registo e comunicação dos resultados de um ensaio clínico que envolve a participação de humanos. Ao atuar de acordo com esta referência, assegura-se a proteção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes num ensaio clínico, assim como a concordância com os princípios que têm origem na Declaração de Helsínquia e a credibilidade dos resultados obtidos da investigação clínica.

Em Portugal a principal lei que orienta a realização de ensaios clínicos em seres humanos é a Lei nº 46/2004, de 19 de agosto, que transpõe para ordem jurídica nacional a Diretiva Europeia nº 2001/20/CE, de 4 de abril, relativa à aplicação das boas práticas clínicas na condução de ensaios

clínicos de medicamentos para uso humano **(12)**. O artigo 38.º da referida Lei, previa aquando da sua entrada em vigor, a adoção de regulamentação, designadamente quanto a aspetos procedimentais e quanto à definição de “princípios de boas práticas clínicas”. Deste modo, em **2007**, o Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de abril que transpõe para ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2005/28/CE, da Comissão Europeia, de 8 de abril, estabeleceu os princípios e diretrizes de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses mesmos produtos **(13) (14)**.

Em termos regulamentares e de acordo com a legislação referida, é necessário obter autorização da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed e obter parecer favorável da Comissão de Ética competente - Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

Relativamente à proteção de dados pessoais, é aplicável a Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, Lei de Proteção de Dados Pessoais, já referida anteriormente, assim como a Deliberação nº 333 / 2007, sobre a proteção de dados pessoais nos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano **(15)**. A CNPD é uma vez mais o organismo responsável pela autorização para tratamento de dados pessoais no âmbito de um ensaio clínico.

Assim na figura 2, encontra-se esquematizada a legislação e *guidelines* aplicáveis aos ensaios clínicos em Portugal.



Figura 2 Legislação e *Guidelines* aplicáveis aos ensaios clínicos, em Portugal. GCP – *Good Clinical Practices*

2.4 Situação atual dos Ensaio Clínicos e dos Estudos Observacionais em Portugal

Pretende-se apresentar a situação dos ensaios clínicos e dos estudos observacionais em Portugal, contextualizando o clima de crise no setor farmacêutico e o crescente uso do *outsourcing* por parte da indústria farmacêutica.

Mercado Farmacêutico e o papel do *outsourcing* - CROs

Face ao clima de crise económica atualmente enfrentado, prevê-se que o mercado farmacêutico português decresça a uma taxa de 2,4% durante o período de 2010-2015 **(16)**. Em comparação com os outros países, a despesa do Estado para o setor farmacêutico, corresponde a mais de 20% do orçamento estabelecido para o setor da saúde, representando assim uma proporção considerável da despesa neste setor. Neste sentido, o setor farmacêutico é um alvo primário para as medidas de contenção de custos por parte do Estado **(16)**.

As dificuldades económicas enfrentadas pelo setor farmacêutico têm favorecido a procura do *outsourcing* (contratação de determinado serviço a uma outra empresa) nas várias etapas do processo de investigação e desenvolvimento de um medicamento.

A crescente procura de *Contract Research Organizations* (CROs) justifica-se como um meio da indústria farmacêutica (principal promotor dos estudos), reduzir a despesa inerente ao processo de investigação e desenvolvimento de um medicamento, estimulando também a exigência na realização de determinado serviço.

Segundo dados publicados, o crescimento anual dos gastos em serviços subcontratados (CROs) por parte da indústria farmacêutica tem sido de 13,4% desde 2001 **(17)**. Os fatores que têm contribuído para o aumento do *outsourcing*, identificados em 2009 são **(17)**:

- O aumento do número de ensaios clínicos.
- A implementação de ensaios clínicos internacionais.
- O controlo de custos.
- Os requisitos de segurança.
- A pressão enfrentada em termos de produtividade devido à ineficiência do atual processo de investigação e desenvolvimento de um medicamento.

Ainda segundo estes dados, os serviços mais subcontratados centram-se na recolha de dados/monitorização de um estudo, gestão de dados, preparação e recolha de documentos dos Centros investigacionais. Os serviços menos subcontratados são na área do planeamento do desenvolvimento e *design* de um estudo **(17)**.

Ensaaios Clínicos - Estatísticas em Portugal

Em Portugal, durante o ano de 2011, segundo as estatísticas do Infarmed foram submetidos 88 ensaios clínicos, dos quais 87 foram autorizados por esta entidade, sendo cancelados 6 (Anexo II figura 9). Dos 88 ensaios clínicos submetidos ao Infarmed, 65% corresponderam a ensaios clínicos de Fase III (Anexo II, figura 10) e a origem da substância ativa do medicamento experimental em teste foi sobretudo (61%) de origem química ou sintética (Anexo II, figura 11). Os medicamentos experimentais alvo de investigação clínica foram sobretudo da classe dos Antineoplásicos Imunomoduladores, Anti-Infeciosos e medicamentos do Sistema Nervoso Central (Anexo II, figura 12), tendo a Indústria Farmacêutica (comercial) sido o principal promotor (93%) dos ensaios clínicos submetidos **(18)**.

Segundo Hélder Mota Filipe (vice-presidente do Infarmed), *em Portugal, o número de ensaios não comerciais (ensaaios clínicos académicos) é apenas de 5,6% em relação ao total de ensaios clínicos em curso, um número considerado "muito baixo"*. Ainda segundo o vice-presidente do Infarmed, neste momento em Portugal estão a decorrer 330 ensaios clínicos, sendo a oncologia (cerca de 40%), doenças infecciosas e as doenças do sistema nervoso (ambas com 11%), as principais áreas envolvidas **(19)**.

Um estudo da Apifarma divulgado em março deste ano, classifica Portugal como o país da Europa "menos atrativo" para a realização de ensaios clínicos, com uma perda de potencial de investigação "muito grande" face a países como a Bélgica, República Checa e Áustria **(19)**.

Em termos de Centros de investigação, segundo Emília Monteiro, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, *"os grandes Centros hospitalares são os que mais contribuem para os ensaios clínicos em Portugal"*. Na distribuição de ensaios clínicos por Centros de investigação entre 2006 e 2011, o Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra lidera com 158 estudos, seguindo-se o Centro Hospitalar de Lisboa Norte com 135 e o Centro Hospitalar do Porto, com 98 estudos realizados **(19)**.

Estudos Observacionais – Estatísticas em Portugal

Devido à falta de dados publicados em relação ao número de estudos observacionais que decorreram em Portugal durante o ano de 2011, da pesquisa realizada pelos considerados principais Centros de investigação em Portugal, identificados anteriormente, apenas no portal do CHLN - Centro Hospitalar de Lisboa Norte foi encontrada informação atualizada referente ao ano de 2011. De acordo com o relatório do CHLN em 2011 iniciaram-se 14 estudos observacionais: 5 na área de neurologia, 3 na área da gastroenterologia, 3 na pneumologia, 1 nas áreas de urologia, oncologia e cardiologia **(20)**.

3. PERFIL DA INSTITUIÇÃO DE ACOLHIMENTO – Grupo *Keypoint*

O Grupo *Keypoint* opera no domínio da consultoria científica e formação, no domínio da investigação clínica, educação para a saúde e *scientific health marketing* aplicado às áreas de saúde e bem-estar. Atualmente este Grupo é constituído por duas áreas de negócio, a *Keypoint CRO Consultoria Científica* e a *Forpoint – Instituto de Formação e Inovação na Saúde*.

Em termos de caracterização dos clientes deste mercado, pode-se identificar quatro grandes segmentos: a indústria farmacêutica (grupos farmacêuticos nacionais e internacionais que contribuem com um volume de trabalho relativamente estável e programado), a indústria alimentar (empresas com produtos funcionais que pretendem fazer a divulgação destes alegando os benefícios ao nível da saúde ou proceder à avaliação científica de novas composições), as entidades ligadas ao setor da Saúde (Sociedades e Associações, Institutos, Grupos de Estudo, Faculdades e Hospitais) por fim, os clientes a título individual (médicos ou outros profissionais de saúde que pretendem trabalhos com características muito variáveis) (21).

3.1 História do Grupo *Keypoint* desde 1999

A primeira empresa do Grupo, a *Keypoint CRO*, foi fundada em 1999, sendo uma empresa de capital privado, exclusivamente Nacional. A *Keypoint* iniciou a sua atividade em 2003.

Ao longo de 7 anos, a *Keypoint* desenvolveu e alargou o seu leque de serviços em várias direções, tendo, em 2010, segmentado a sua atividade em diversas empresas, que partilham um espaço, uma filosofia e normas de qualidade, focando-se cada uma delas, num domínio de especialidade (21).

Na tabela 1, encontra-se apresentado o percurso histórico do Grupo *Keypoint* desde a sua fundação.

Tabela 1 Percurso histórico do Grupo *Keypoint* (21)

Ano	Marcos importantes
1999	Constituição da <i>Keypoint</i>
2003	<p>Início da atividade da <i>Keypoint</i></p> <p>Aumento do capital social e entrada de novos sócios.</p> <p>Mudança da Sede.</p> <p>Recursos Humanos - 4 profissionais.</p>
2004	<p>Desenvolvimento da área de estudos clínicos</p> <p>Certificação pela ISO 9001-2000.</p> <p>Recursos Humanos – 7 profissionais.</p>
2005	<p>Constituição da <i>Forpoint</i> - Instituto de Formação e Inovação na Saúde, uma associação sem fins lucrativos</p> <p>Recursos Humanos – 20 profissionais.</p>
2006	<p>Primeiro projeto na área da avaliação de alimentos funcionais.</p> <p>Recursos Humanos – 28 profissionais.</p>
2007	<p>Criação do Grupo <i>Keypoint</i></p> <p>Recursos Humanos – 36 profissionais.</p>
2009	<p>Parceria entre a <i>Forpoint</i> e a Universidade Pompeu Fabra de Barcelona, que resulta no 1º Mestrado em Investigação Clínica, lecionado em Portugal.</p>
2010	<p>Constituição da <i>Point2point</i> – um novo conceito de ciência e inovação, <i>scientific health marketing</i></p> <p>Constituição da <i>dotpoint</i> – soluções tecnológicas em saúde.</p> <p>Individualização do Centro de Estudos de Avaliação Económica em Saúde.</p>

3.2 Organização do Grupo Keypoint

O Grupo *Keypoint* está estruturalmente organizado de acordo com a representação gráfica (aprovada pela Administração à data de 22 de junho de 2012) que se apresenta na figura 3.

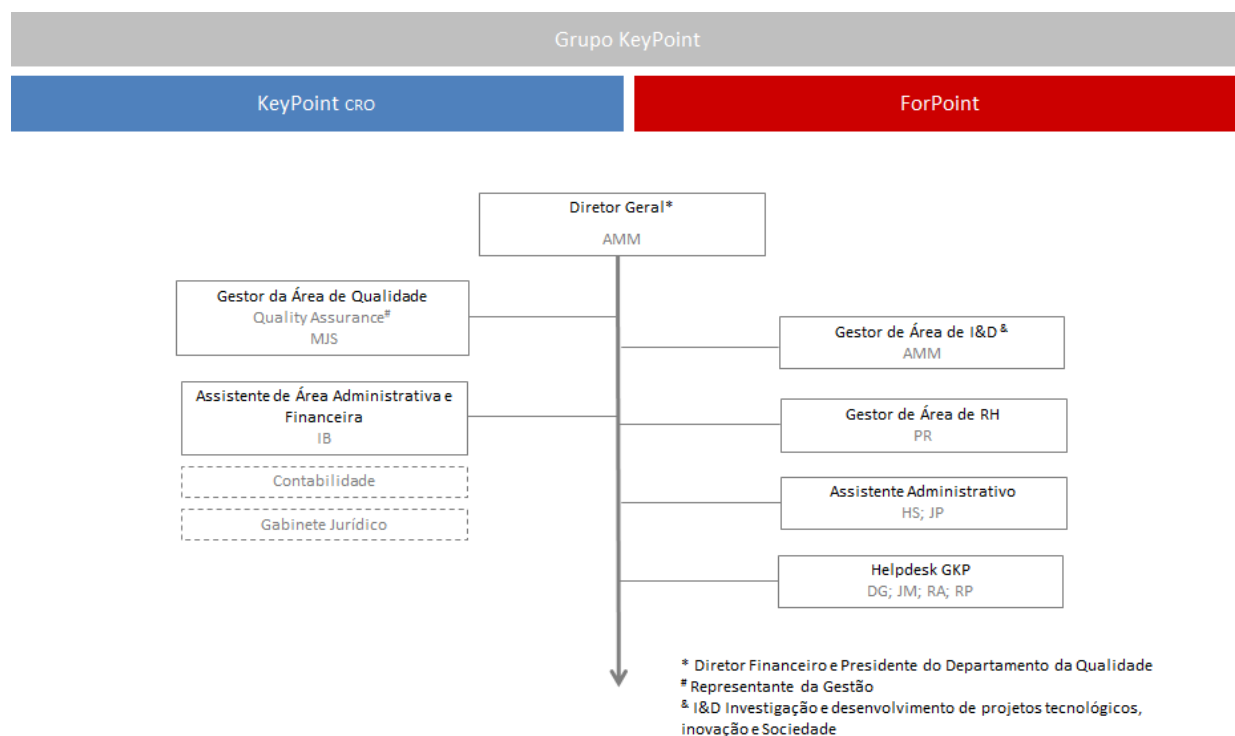


Figura 3 Organização do Grupo Keypoint (21)

AMM – Ana Margarida Macedo, IB – Isabel Beja, MJS – Maria João Santos, PR – Pedro Rocha, HS – Helena Silva, JP – Joana Pedrosa, DG – Daniel Gomes, JM – João Maurício, RA – Ricardo Alcoforado, RH – Recursos Humanos, RP – Ricardo Pestana

Na tabela 2 encontra-se a caracterização de cada uma das áreas de negócio do Grupo *Keypoint*.

Tabela 2 Áreas de Negócio do Grupo Keypoint (21)

Áreas de Negócio do Grupo Keypoint	
Keypoint CRO	<p><i>A Keypoint é uma full service contract research organization que presta vários serviços.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Desenvolvimento e acompanhamento de ensaios clínicos desde a fase II à fase IV. · Implementação de estudos observacionais a nível hospitalar e cuidados de saúde primários. · Implementação de estudos epidemiológicos de base comunitária. · Avaliação Económica no apoio à obtenção de comparticipações e avaliação prévia para produtos hospitalares. · Implementação de estudos de registo com base na revisão de processos hospitalares e de cuidados de saúde primários. · <i>Medical Writing</i>, artigos científicos, <i>posters</i>, <i>abstracts</i>, traduções. · Gestão de Dados de estudos clínicos (<i>design</i> de Bases de Dados e Caderno de Recolha de Dados, eletrónico ou em papel, de vários estudos clínicos). · Consultoria para apoio ao desenvolvimento de aplicações Web. · Estatística (análise de dados de estudos clínicos). · <i>Regulatory Affairs</i> (dossiers para AImS, relatórios de perito). · <i>Resourcing</i> (recursos profissionais especializados). · Avaliação e monitorização de estratégias e planos de saúde – <i>Make it Happen</i>.
Forpoint	<p><i>A Forpoint é uma associação sem fins lucrativos, dedicada à formação.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> · Formação em Investigação Clínica. · Formação comportamental na saúde. · Pós Graduações. · Livros e Materiais Técnicos.

3.3 Estudos *ongoing* na Keypoint CRO entre setembro de 2011 e setembro de 2012

Foi efetuada uma análise do número aproximado de estudos que estiveram *ongoing* na Keypoint CRO desde setembro de 2011 a setembro de 2012, com base no levantamento de todos os estudos discutidos nas reuniões de gestão de projetos realizadas neste período de tempo. Os resultados são os que se encontram apresentados na figura 4.

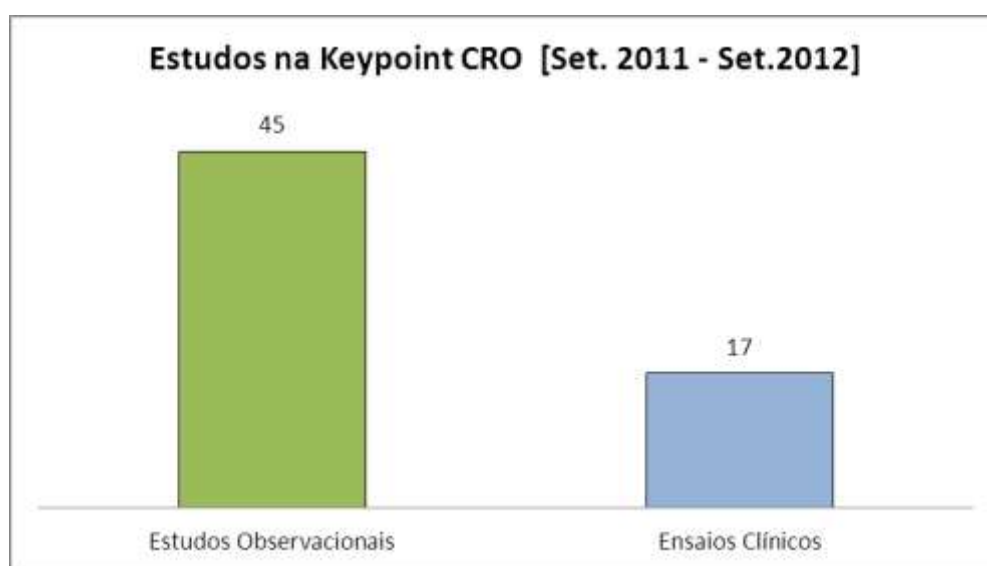


Figura 4 Estudos *ongoing* na Keypoint CRO entre setembro de 2011 e setembro de 2012

Dos 45 estudos observacionais que estiveram *ongoing* na Keypoint CRO entre setembro de 2011 e setembro de 2012, 7 foram estudos epidemiológicos e 2 foram estudos de avaliação económica. Nestes 2 tipos de estudos observacionais a Keypoint CRO colaborou ao nível da recolha de dados.

4. FORMAÇÃO OBTIDA DURANTE O PERÍODO DE ESTÁGIO

Durante o período de estágio na *Keypoint CRO* foi assegurada uma formação contínua quer através de um plano de formação específico para Monitor Júnior, constituído por formação ministrada em várias sessões presenciais, nas várias áreas de interesse do ponto de vista da monitorização de estudos clínicos, tal como é apresentado na figura 5.

Para além deste plano de formação, ao longo do estágio adquiri formação nas *Standard Operating Procedures* (SOPs) do *Grupo Keypoint* e que fazem parte do Manual de Processos - Qualidade e Certificação. As SOPs são uma forma de assegurar uma uniformização do desempenho de cada colaborador, assim como uma garantia da qualidade em todos os projetos implementados. O contacto com as SOPs da empresa ocorreu logo nos primeiros dias de estágio, e no decorrer deste, com a participação ativa em vários projetos que me foram atribuídos ao qual tive oportunidade de ir consultando e assim consolidar cada SOP da empresa.

As SOPs do *Grupo Keypoint* encontram-se organizadas em 14 grupos, relativas a processos de suporte, operacional e integrador. Ao grupo 5 pertencem os processos operacionais que dizem respeito a ensaios clínicos e estudos observacionais, cujo objetivo é definir as etapas inerentes à execução de estudos clínicos. Estas SOPs do Grupo 5 apresentam-se descritas na tabela 3 e foram a base para o meu desempenho na Unidade de Estudos Clínicos **(21)**.



Figura 5 Formações realizadas durante o estágio curricular na Keypoint CRO

Tabela 3 SOPS de ensaios clínicos e estudos observacionais

ENSAIOS CLÍNICOS	
Gestão de Projeto	Coordenação e Gestão de Projetos;
Medical Writing	Conceção de Estudos e Elaboração de Protocolos; Consentimento Informado; Adendas ao Protocolo;
Feasibility	Avaliação de Centros e Seleção de Investigadores; Visitas de Pré-estudo;
Processo de Submissão	Submissões; Submissão Adendas e Notificações;
Monitorização	Plano de Monitorização; Preparação de Visitas; Organização dossiers; Visitas de Início; Visitas de Monitorização; Contabilização da Medicação; Desvios ao Protocolo; Visitas de Encerramento; Verificação de Documentos Fonte;
ESTUDOS OBSERVACIONAIS	
Acompanhamento	Visita de Apresentação; Plano de Acompanhamento; Preparação de Visitas; Organização de dossiers; Visitas de Início; Visitas de Acompanhamento; Desvios ao Protocolo; Visitas de Encerramento;
Processo de Submissão	Submissões e Notificações;
OUTRAS	
	Estudos de Avaliação de Produtos Funcionais; Testes_de_Legibilidade; <i>Note to File</i> ; Arquivo; Farmacovigilância; Notificação Espontânea; <i>Resourcing</i> ; Fraude;

5. DESCRIÇÃO DAS TAREFAS DESEMPENHADAS NA KEYPOINT CRO

Ao longo dos 9 meses de estágio foram atribuídos vários projetos no âmbito dos estudos observacionais, ensaios clínicos e *medical writing*. Na figura 6 encontra-se apresentada a calendarização dos projetos atribuídos durante o estágio e nos quais desempenhei tarefas.

	2011					2012			
	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai
VISION (EO)									
Custos DM2 (EO)									
ARTE (EO)									
PERIFOSINE (EC)									
CAT (MW)									
PIGART (MW)									
SMILE (MW)									
STRONG (MW)									
REO PIVOTAL (EC)									
LUNDBECK (MW)									
SINCRONE (EO)									
FAMA (EO)									
AZURE (EC)									
GELA (EC)									
ALERTA (EO)									
HERICA (EC)									
MCL0208 (EC)									

Figura 6 Calendarização dos projetos atribuídos durante os 9 meses de estágio.

EO – Estudo Observacional, EC – Ensaio Clínico, MW- Medical Writing

Para melhor transparecer as tarefas desempenhadas em cada projeto, encontram-se organizadas nas tabelas 4 a 6 as tarefas em função de cada estudo observacional (tabela 4), ensaio clínico (tabela 5) e *medical writing* (tabela 6).

Tabela 4 Tarefas desempenhadas no âmbito de estudos observacionais. DM2 – Diabetes *Mellitus* Tipo II

Estudo	Tipo de Estudo	Área Terapêutica	Fase em que se encontrava o estudo	Tarefas Desempenhadas
Custos da DM2	Farmacoeconómico	<u>Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo II</u>	Fase de submissão	<ul style="list-style-type: none"> · Processo de submissão aos Centros participantes; · Visitas de início. · Acompanhamento telefónico. · Realização de relatório e <i>Updates</i> para o gestor de projeto.
VISION	Observacional	<u>Doença de Crohn</u>	Fase de submissão	<ul style="list-style-type: none"> · Elaboração de um plano de acompanhamento. · Processo de submissão aos Centros participantes. · Visitas de início. · Visitas de monitorização. · Acompanhamento telefónico. · Realização de relatórios e <i>Updates</i> para o gestor de projeto.
ARTE	Observacional	<u>Tromboembolismo venoso</u>	Fim de recrutamento	<ul style="list-style-type: none"> · Apoio na inclusão de dados do CDR em papel para a base de dados eletrónica.
ALERTA	Observacional	<u>Contraceção</u>	Fase de submissão	<ul style="list-style-type: none"> · Avaliação da exequibilidade dos Centros propostos pelo promotor. · Processo de submissão aos Centros. · Visitas de início. · Acompanhamento telefónico. · Realização de <i>Updates</i> para o gestor de projeto.
SINCRONE	Observacional	<u>Insuficiência Cardíaca</u>	Fase de iniciação dos Centros	<ul style="list-style-type: none"> · Visitas de início. · Acompanhamento telefónico. · Realização de relatórios e <i>Updates</i> para o gestor de projeto.
FAMA	Observacional	<u>Fibrilhação Auricular</u>	Fase de recrutamento	<ul style="list-style-type: none"> · Acompanhamento telefónico. · Motivação da equipa do estudo. · Realização de <i>Updates</i> para o gestor de projeto.

Tabela 5 Tarefas desempenhadas no âmbito de ensaios clínicos

Estudo	Área Terapêutica	Fase do Estudo	Fase em que se encontrava o estudo	Tarefas Desempenhadas
Perifosine	<u>Mieloma Múltiplo</u>	III	Fase de submissão	<ul style="list-style-type: none"> Submissões à CEIC e Infarmed. Submissão aos Centros.
Reo-Pivotal	<u>Carcinoma de Células Epidermoides da Cabeça e Pescoço</u>	III	Fase de submissão	<ul style="list-style-type: none"> Submissão aos Centros.
HERICA	<u>Colite ulcerosa</u>	Não aplicável	Fase de encerramento	<ul style="list-style-type: none"> Apoio na monitorização dos CRD face aos documentos fontes. Apoio na contabilização da medicação. Apoio na reconciliação da documentação do estudo. Realização de relatórios para o gestor de projeto. Apoio na preparação dos Centros para encerramento.
MCL0208	<u>Linfoma Não-Hodgkin</u>	III	Início de recrutamento	<ul style="list-style-type: none"> Monitorização dos CRD face aos documentos fonte. Reconciliação de documentação. Realização de relatórios para o gestor de projeto.
GELA	<u>Linfoma Não-Hodgkin</u>	III	Fase de seguimento	<ul style="list-style-type: none"> Visita de monitorização dos CDR face aos documentos fonte. Realização de relatórios para o promotor.
AZURE	<u>Cancro da mama</u>	III	Fase de seguimento	<ul style="list-style-type: none"> Recolha de dados para CDR em papel.

Tabela 6 Tarefas desempenhadas no *Medical Writing*

Estudo	Tipo de Estudo	Área Terapêutica	Tarefas Desempenhadas
STRONG	Observacional	<u>Leucemia Mieloide Crónica</u>	· Introdução do protocolo.
Lundbeck	Observacional	<u>Psiquiatria</u> Stress	· Introdução do protocolo.
CAT	Observacional	<u>Doença Pulmonar</u> <u>Obstrutiva Crónica</u>	· Pesquisa bibliográfica de suporte para desenvolvimento do protocolo do estudo.
PIGART	Observacional	<u>Cancro Renal e</u> <u>Gastrointestinal</u>	· Redação da Introdução, Metodologia e Resultados do artigo científico.
SMILE	Observacional	<u>Síndrome Mielodisplásico</u>	· Redação da Metodologia e Resultados do artigo científico.

5.1 No âmbito de Estudos Observacionais

5.1.1 Avaliação dos potenciais Centros de Investigação participantes e Seleção dos Investigadores do Estudo

O processo de avaliação dos Centros participantes e identificação dos Investigadores para um estudo observacional compreende várias etapas, tal como é apresentado na figura 7.



Figura 7 Processo de Avaliação / Seleção dos Centros e Investigadores participantes num estudo observacional

1 – Seleção dos Centros

Nesta etapa do processo, deve ter-se em conta o número de Centros previstos por protocolo. Por questões de segurança, pode-se considerar mais 2 ou 3 Centros como suplentes que só serão avaliados caso seja necessário.

A escolha dos centros recai sobre o Promotor do estudo, podendo haver lugar à sugestão/indicação por parte da CRO para incluir ou excluir determinado Centro, de acordo com a experiência adquirida noutros estudos observacionais.

Quando um dos centros selecionados, por algum motivo, como seja a não aprovação do estudo quer por parte dos investigadores quer por parte do Conselho de Administração (CA), for recusado, pode haver necessidade de redistribuir os doentes do Centro que foi excluído pelos restantes Centros propostos (aumentando assim o objetivo de recrutamento para os restantes), se for compatível com os objetivos do estudo.

2- Seleção dos Investigadores

O número de Investigadores a contactar depende do número de Centros previstos por protocolo. Normalmente para a seleção dos Investigadores deve-se ter em conta: a experiência no âmbito de outros estudos, a pesquisa efetuada para procurar autores de publicações científicas nas áreas em

que se enquadra o estudo, assim como a proposta do promotor, se aplicável. Tal como para a seleção dos Centros, também para a seleção dos Investigadores do estudo prevalece sempre aqueles que são indicados pelo Promotor.

Nesta fase inicial de apresentação de um projeto (estudo observacional) quando se refere Investigadores está-se a referir a Investigadores Principais, porque a restante equipa do estudo em cada Centro normalmente é definida numa fase posterior, quando já se pretende preparar a documentação para submeter o estudo ao Centro.

Os Investigadores participantes, podem também ser selecionados pelo Diretor do serviço onde temos interesse em implementar o estudo, tal como é explicado a seguir.

3- Contacto com os Centros Participantes

O contacto com os Centros pode ser realizado de duas formas distintas consoante o que foi previamente acordado com o Promotor do estudo.

Quando o Promotor/CRO não tem selecionados os Investigadores, é efetuado inicialmente um contacto telefónico com o Diretor do serviço proposto, de acordo com a área terapêutica do estudo, no sentido de avaliar a disponibilidade e interesse para participar no estudo. Neste contacto, o estudo a realizar é apresentado muito brevemente, salvaguardando a confidencialidade da informação transmitida, nomeadamente a identidade do promotor do estudo e o objetivo do mesmo. Para assegurar esta confidencialidade, e no caso de se verificar um interesse na participação, é enviado um acordo de confidencialidade para ser assinado pelo Diretor de serviço e só posteriormente é facultada informação mais completa do estudo.

Nesta fase pede-se ao Diretor de Serviço, que se efetivamente tem interesse em que o estudo decorra no seu serviço, nomeie o Investigador Principal.

Por outro lado, se o Investigador Principal já está selecionado previamente então o contacto é dirigido diretamente a este, com a salvaguarda de que o Diretor de Serviço vai ser devidamente informado acerca do estudo e será solicitada a sua autorização.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de colaborar nesta fase inicial de implementação de um estudo na área dos métodos de contraceção.

4- Avaliação dos Centros propostos

Após manifestação do interesse para participar no estudo é efetuada uma avaliação do Centro através da aplicação de um Questionário de Avaliação. Com este questionário pretende-se avaliar a exequibilidade do Centro de forma a garantir que tem todas as condições necessárias ao bom desenvolvimento do estudo.

Em alguns casos pode se justificar fazer uma visita ao Centro para avaliação da exequibilidade, sobretudo nos Centros com os quais não se tem experiência, ou já não se tem contacto há algum tempo.

5- Decisão

A decisão será tomada no final do processo de avaliação do Centro e seleção dos Investigadores sendo normalmente uma decisão conjunta entre a CRO e o Promotor ou seu representante tendo em consideração os seguintes critérios:

- Tempo médio de aprovação do Centro.
- Experiência do Investigador Principal.
- Potencial de recrutamento de doentes.
- Disponibilidade do Investigador Principal.

Em todo o caso a decisão do promotor prevalece, sendo o Centro posteriormente informado sobre a sua seleção ou não para a realização do estudo.

5.1.2 Submissão do Estudo ao Centro / Visita de Apresentação do Estudo

Na *Keypoint CRO*, é o monitor a pessoa responsável por realizar a submissão do estudo aos vários Centros selecionados. Para além desta submissão é igualmente necessária a submissão do estudo à CNPD, tal como já foi referido no ponto 2.2.

O processo de submissão depende da natureza do Centro participante, isto é, se se trata de um Centro de cuidados de saúde primários ou um hospital e tem como objetivo obter aprovação por parte da direção do Centro para que o estudo possa ser implementado no respetivo Centro.

Processo de Submissão aos Hospitais:

Quando se trata de um hospital, é feita a submissão do estudo ao CA e Comissão de Ética (CE) desse mesmo hospital. Geralmente, cada hospital tem requisitos próprios para a submissão de um estudo observacional, portanto antes de preparar o dossier de submissão (ver glossário), o monitor deve informar-se dos requisitos da instituição, para que possa preparar toda a documentação necessária de suporte à avaliação e aprovação do estudo.

Para os hospitais que não têm requisitos pré-estabelecidos, adotam-se os requisitos do promotor ou representante do promotor. Na tabela 7 encontram-se descritos os documentos que normalmente são necessários para se submeter um estudo observacional num hospital.

Tabela 7 Documentos necessários de acordo com os requisitos gerais de submissão

Protocolo do estudo
Caderno de Recolha de Dados
Formulário de Consentimento Informado
Acordo Financeiro
Curriculum Vitae dos investigadores
Autorização do Diretor de Serviço

O processo de submissão do estudo pode ser feito diretamente no CA ou na CE do hospital. Existem hospitais em que é requisito entregar um dossier no CA e outro na CE. Atualmente a maioria dos hospitais têm gabinetes especializados, que se dedicam inteiramente à coordenação de todas as tarefas no âmbito dos estudos investigacionais e que colaboram nesta fase do processo, podendo inclusive encaminharem o dossier de submissão do estudo para o respetivo local dentro da instituição. Estes gabinetes especializados normalmente são também responsáveis por informar sobre os requisitos de submissão de um estudo na respetiva instituição.

Processo de Submissão à Administração Regional de Saúde (ARS)

Para se implementar um estudo observacional nos cuidados de saúde primários é necessário submeter à ARS correspondente (consoante a região geográfica). A ARS trata-se do organismo que avalia a possibilidade de o estudo ser implementado num Centro de saúde. Geralmente é enviado um dossier com os mesmos documentos que são enviados quando é feita uma submissão a um hospital, mas podem haver requisitos próprios da instituição onde se pretende implementar o estudo.

Em determinadas situações, pode ser solicitado pela ARS ao promotor do estudo ou representante do promotor, uma reunião para esclarecimento de dúvidas em relação ao projeto em análise.

Submissão à CNPD

Tal como foi referido no ponto 2.2 do presente documento, nos termos do artigo 27º da *Lei de Proteção de Dados*, o tratamento de dados pessoais (que está previsto nos estudos observacionais) tem de ser previamente notificado à CNPD. A notificação é feita por via eletrónica, através do preenchimento de um formulário próprio – “*Formulário Geral de Notificação*” (disponível no site da CNPD). Neste formulário são fornecidos os dados de quem será o responsável pelo tratamento dos dados pessoais e em concreto que tipo de dados pessoais serão objeto de tratamento. A forma como serão recolhidos os dados e o fluxo de informação / comunicação dos dados a terceiros também é registado neste formulário.

A notificação à CNPD de qualquer tratamento de dados está sujeita ao pagamento de uma taxa, que deve ser paga no prazo de 3 dias após a submissão eletrónica do formulário.

5.1.3 Iniciação do Centro de Investigação – Visita de Início ao Centro

Após obtenção da aprovação da instituição em que se pretende realizar o estudo, é efetuada uma Visita de Início no Centro, com o objetivo de iniciar o estudo nesse mesmo Centro.

Durante a Visita pretende-se treinar a equipa do estudo no protocolo e entregar toda a documentação necessária para o início deste.

Na visita de início deverá ser efetuada uma apresentação do estudo de uma forma interativa e dinâmica de forma a captar a atenção da equipa para os aspetos cruciais do protocolo. Normalmente devem ser abordados os seguintes tópicos:

- Título do Estudo.
- Objetivos principal e secundário.
- Desenho do estudo.
- Duração do estudo.
- População.
- Critérios de inclusão/ exclusão.
- Procedimentos do estudo.

- Caderno de Recolha de Dados.
- Processo de obtenção do Consentimento Informado.
- Princípios das Boas Práticas Clínicas.
- Farmacovigilância (se aplicável).
- Contactos dos Monitores do estudo.

Nesta visita deve ser facultado à equipa do estudo todo o material do estudo, que se encontra no Dossier de Investigador. Neste dossier deve estar presente um exemplar do Protocolo do estudo assim como do Caderno de Recolha de Dados e os Consentimentos Informados para dar a cada participante do estudo. Para além dos documentos específicos do estudo devem ainda constar no dossier todas as autorizações obtidas para tornar possível a realização deste (CNPd, CA, CE, Diretor de Serviço). Se estiver contemplado um Acordo Financeiro este também deve constar no dossier. Os estudos observacionais pela sua definição não pressupõe uma alteração à prática clínica, mas em determinados casos é paga uma verba simbólica ao Centro para fazer face a despesas administrativas realizadas no âmbito do estudo. Os formulários específicos da CRO, que devem ser preenchidos durante o acompanhamento do projeto também devem ser integrados neste dossier.

Nas Visitas de Início é também explicado à equipa que o acesso ao material do estudo restringe-se a esta e deve ser arquivado num local seguro e de acesso restrito nas instalações do Centro.

Após esta Visita deve ser redigido um relatório descrevendo o que foi abordado na Visita e os aspetos que ficaram por resolver na próxima Visita ao Centro.

Estas Visitas são realizadas pelo monitor, podendo também estar presente o Gestor do Projeto.

Durante os 9 meses de estágio tive a oportunidade de realizar várias visitas de início no âmbito de estudos observacionais. Como os projetos que me foram atribuídos encontravam-se na sua maioria em fase inicial de implementação nos Centros, tive a oportunidade de obter bastante experiência com este tipo de visitas.

5.1.4 Acompanhamento de um Estudo (telefónico ou presencial)

O monitor é o responsável por conduzir todos os procedimentos de acompanhamento de um estudo de forma a assegurar que o Centro onde é conduzido o estudo observacional cumpre o protocolo do estudo e as *guidelines* aplicáveis.

O acompanhamento do estudo em determinado Centro pode ser feito presencialmente ou por telefone, conforme o acordado inicialmente com o Promotor. Esta decisão tomada pelo Promotor baseia-se nos objetivos do estudo e na complexidade dos procedimentos.

Acompanhamento Presencial

A periodicidade das visitas de acompanhamento é realizada de acordo com o inicialmente acordado com o Promotor. Normalmente a primeira visita ocorre até 2 semanas após a inclusão do primeiro doente no estudo. As visitas subsequentes ocorrem num intervalo que não deverá ultrapassar as 6 a 8 semanas. Ao longo do decorrer do estudo, a periodicidade acordada pode ser ajustada consoante as necessidades e desempenho de cada Centro. A necessidade de visitas de acompanhamento adicionais requer uma autorização prévia do Promotor.

Antes do monitor se deslocar ao Centro, deve haver uma preparação prévia da visita por parte do monitor. Os objetivos de recrutamento do estudo devem ser revistos de forma a avaliar-se a situação do Centro em função dos objetivos previamente definidos. O relatório da visita anterior (mesmo que ainda só tenha sido feita a visita de início) é um instrumento muito útil para muito rapidamente se conseguir perceber o estado do Centro e os aspetos que estão pendentes para serem resolvidos. Todos os documentos do estudo que irão ser analisados devem ser solicitados ao Investigador Principal com a devida antecedência. Normalmente os documentos revistos durante a visita são:

- Caderno de Recolha de dados.
- Consentimento Informado.
- Processo clínico dos doentes incluídos (caso esteja prevista a revisão de documentos fonte).
- Dossier do Investigador.

Durante a visita o monitor avalia o estado do Centro e deve ter em consideração vários aspetos que podem ser previamente estabelecidos sobre a forma de *checklist*, tal como é apresentado na figura 8.

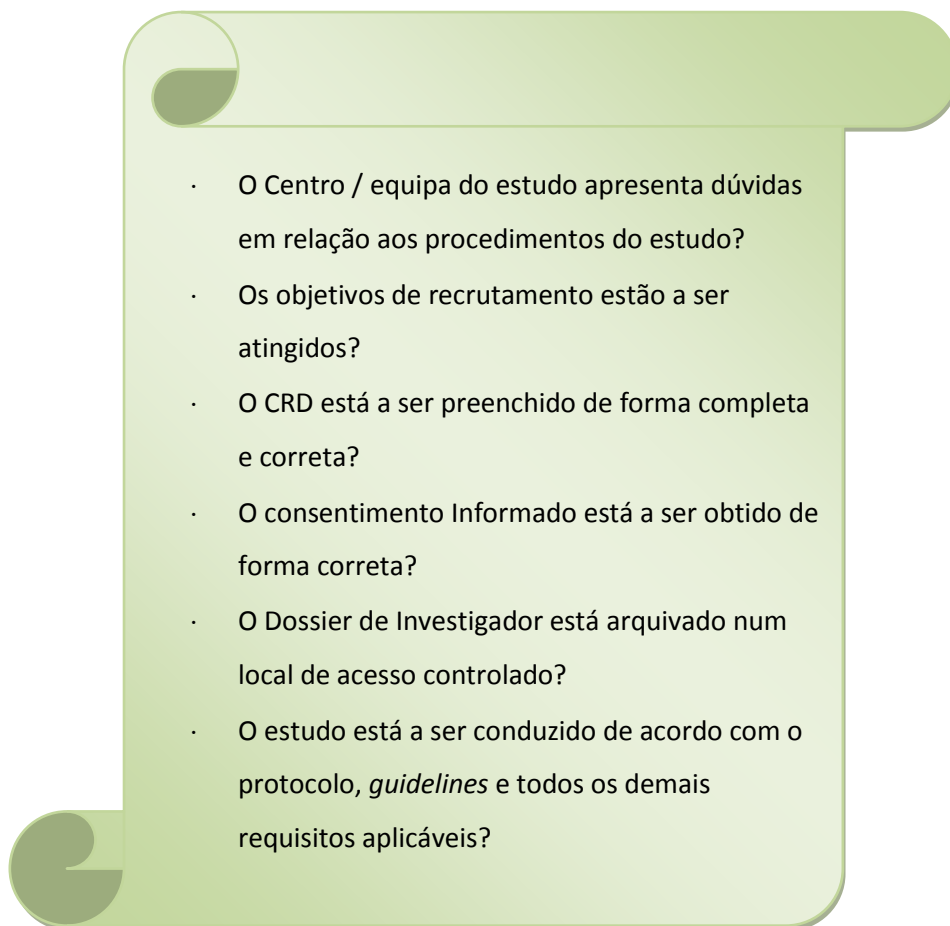


Figura 8 Checklist de aspetos a serem verificados pelo monitor durante uma visita de acompanhamento ao Centro.

No âmbito das visitas de acompanhamento que realizei, um dos primeiros aspetos verificados era o Consentimento Informado procurando aferir se este havia sido devidamente assinado e datado pelo doente antes de ser incluído no estudo. Em algumas circunstâncias pode ser assinado pelo seu representante legal, desde que esteja claro que a pessoa em questão é menor ou incapaz de o assinar. Apesar disto deve ser sempre obtido o Consentimento oral da própria pessoa, salvaguardando a voluntariedade para o estudo e consciência de todos os procedimentos que será alvo, apesar de serem contemplados apenas os que são hábito da prática clínica, visto que estamos a falar de um estudo meramente observacional. Relativamente ao CRD, na maior parte dos estudos está contemplada a verificação de documentos fonte, isto é uma revisão dos

processos clínicos para assegurar que toda a informação que se encontra no CRD está corretamente preenchida.

Um dos aspetos importantes também a avaliar é o estado de recrutamento de um Centro e se o Centro apresenta dificuldades neste domínio, o monitor deve discutir com a equipa do estudo possíveis meios de ultrapassar essas mesmas dificuldades e motivar a equipa para continuar com um bom desempenho no estudo.

Acompanhamento Telefónico

O acompanhamento de um estudo observacional pode ser também realizado telefonicamente com o Centro/Investigador, com a periodicidade que é acordada com o Promotor.

O contacto telefónico deve garantir um acompanhamento do estudo próximo daquilo que seria uma visita de acompanhamento presencial ao Centro.

Os aspetos mais importantes que devem ser abordados no contacto telefónico são os seguintes:

- 1- Avaliar quantos doentes foram incluídos no estudo e averiguar se os que foram incluídos foram devidamente informados do estudo e deram o seu Consentimento para participar no estudo.
- 2- Levantamento de dúvidas / problemas no Centro e respetivos esclarecimentos.
- 3- Averiguar se existem novos elementos na equipa do estudo. Caso exista, pede-se ao Investigador para recolher o *Curriculum Vitae* assinado e datado e assegurar que este novo elemento recebeu treino específico para a execução do protocolo.
- 4- Motivação da equipa do estudo para se atingir o objetivo de recrutamento previsto.

No final de cada visita de acompanhamento presencial ao Centro, é elaborado um relatório, com uma breve descrição do que foi monitorizado na visita e os aspetos que ficaram pendentes.

No caso de ser feito apenas acompanhamento telefónico, deve ser efetuado um registo do contacto, com uma breve descrição dos aspetos abordados durante este.

5.1.5 Encerramento de um Centro – Visita de Encerramento / Regras de Arquivo da documentação do Estudo

O processo de encerramento de um Centro de investigação corresponde ao último procedimento de monitorização de um estudo observacional.

Normalmente o encerramento de um Centro de investigação é feito presencialmente podendo ser uma extensão da última visita de acompanhamento ou tratar-se de uma visita independente e deve realizar-se após:

- O último doente ter terminado o período de estudo, estipulado pelo protocolo.
- Após todos os CRD estarem preenchidos e todas as *queries* resolvidas e finalizadas.
- As visitas ao Centro serem dadas por terminadas caso se trate de um CRD eletrónico.

O processo de encerramento de um Centro de investigação compreende 3 etapas:

- 1 – Visita de Encerramento.
- 2 – Notificação à CE/CA.
- 3 – Arquivo.

1 – Visita de encerramento

A visita de encerramento tem como principal objetivo assegurar que todos os CRDs estão completos assim como o Dossier do Investigador contém todos os documentos essenciais (deve ser feita uma reconciliação da documentação do Centro e a que fica nas instalações do promotor). Nesta visita também é importante lembrar o Investigador sobre as condições de arquivo dos dados do estudo. Quando está contemplado Acordo Financeiro no estudo, a visita de encerramento também deve ter como objetivo assegurar que o pagamento do estudo foi concluído. Se eventualmente o estudo terminar prematuramente ou o Centro seja encerrado precocemente deverá ser explicado ao Investigador por carta as razões para esse facto.

2 – Notificação à CE/CA

Para além da visita de encerramento, devem ainda ser notificados por carta os CA e CE sobre o encerramento do estudo. Nesta carta é importante comunicar o número de doentes incluídos no estudo, os que completaram e descontinuaram, os eventos adversos graves registados e todos os desvios efetuados ao protocolo.

3 – Arquivo dos Dados

Quanto ao arquivo dos dados os documentos essenciais devem ficar devidamente arquivados, em cada Centro e no arquivo do Promotor, durante um período de 5 anos após o encerramento do último Centro, como boa prática, ou mediante os requisitos do Promotor. Mesmo após o encerramento do Centro há sempre a possibilidade de ocorrência de Auditorias para verificação da documentação do estudo.

5.2 No âmbito de Ensaio Clínicos

5.2.1 Submissões às Entidades Competentes CEIC, Infarmed, CNPD e aos Conselhos de Administração dos Centros participantes

Como já foi referido anteriormente e de acordo com a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, a realização de ensaios clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da CE. Para além da obtenção de parecer favorável por parte da CE é também requerido uma autorização por parte do Infarmed. A apreciação da CE pode ocorrer sequencial ou paralelamente à avaliação por parte do Infarmed, conforme a opção do requerente, que deve ser o promotor do estudo ou o representante do promotor.

Durante o período de estágio na Unidade de Estudos Clínicos, foi possível participar no processo de submissão à CEIC e ao Infarmed de dois ensaios clínicos na área da oncologia. Foi fornecido pelo promotor a lista dos Centros selecionados para cada um dos ensaios. A exequibilidade de cada um dos Centros, nestes casos, foi efetuada pelo promotor e portanto foram fornecidos os contactos dos investigadores principais em cada Centro de forma a procedermos à recolha de toda a documentação necessária para o processo de submissão.

Portanto o processo de submissão de um ensaio clínico contempla o Pedido de Parecer à CEIC (PPCE), o Pedido de Autorização ao Infarmed (PAEC), o Pedido de Autorização à CNPD e a submissão aos Centros de investigação. Passo a explicar sucintamente como é efetuado o Pedido de Parecer à CEIC e o Pedido de Autorização ao Infarmed, visto que a submissão à CNPD e aos Centros ocorre da mesma forma que nos estudos observacionais, diferindo apenas no facto da submissão de um ensaio clínico aos vários Centros participantes acontecer após ser obtido o parecer favorável da CEIC (condicional à aprovação dos contratos financeiros e se tornar parecer exequível) e a Autorização obtida pelo Infarmed para realizar o ensaio clínico. A submissão aos Centros ocorre uma vez mais de acordo com os requisitos de cada Centro. Neste caso pode-se dizer que já existe uma salvaguarda em relação à “validade” do estudo, porque este já foi avaliado pela CEIC e Infarmed. Apesar disto, ainda existem casos em que o estudo é recusado em determinado Centro de investigação. É raro de facto, mas as CE locais por vezes levantam questões, mesmo tendo por base o parecer favorável da CEIC. Ou seja apesar de existirem organismos centrais (CEIC e Infarmed) responsáveis por avaliarem a possibilidade de determinado estudo decorrer em território nacional e de verificarem a salvaguarda dos direitos dos doentes, os

Centros de investigação têm de dar o seu parecer e a burocracia em torno deste processo ainda é morosa, consumindo de facto muito tempo do processo de implementação de um ensaio clínico.

Relativamente ao Pedido de Parecer à CEIC, a CEIC disponibilizou um documento - *“Normas a observar pelos requerentes sobre o formato e conteúdo do pedido de parecer à CEIC para a realização de ensaio clínico com medicamentos de uso humano, notificação/pedido de alterações, notificação de eventos adversos e declaração de fim de ensaio”* que se baseia nos princípios das Boas Práticas Clínicas, e destina-se a fornecer orientação relativamente ao formato e conteúdo do pedido de parecer à CEIC para se dar início a um ensaio clínico com medicamentos de uso humano em Portugal.

Foi com base neste documento que foi realizado o PPCE dos ensaios clínicos em que participei. A CEIC para além desta norma disponibiliza ainda o documento *“Instruções para a submissão à CEIC em formato eletrónico da informação anexa ao pedido de parecer sobre ensaio clínico e ao pedido de alteração”*, que descreve a estrutura pelo qual os documentos solicitados pela CEIC devem ser enviados, em CD-ROM.

Em relação ao Pedido de Autorização de um Ensaio Clínico ao Infarmed, em termos de procedimentos é muito semelhante ao efetuado para a CEIC. A autorização concedida pelo Infarmed para a realização de um ensaio clínico é apenas válida para a realização desse ensaio em Portugal. O Infarmed também disponibiliza um documento onde se descrevem as *“Instruções aos requerentes de Pedido de AEC”*. Este documento indica o formato e conteúdo da documentação que para o efeito deve ser apresentada ao Infarmed. A estrutura para organização em CD-ROM dos elementos em formato eletrónico a submeter ao Infarmed, é descrita no documento *“Instruções para submissão da informação em formato eletrónico”*, disponível no site do Infarmed.

De uma maneira geral, o tipo de documentos enviado em formato eletrónico quer para a CEIC quer para o Infarmed são:

- O Protocolo do estudo.
- A Brochura do Investigador.
- Informação acerca do Medicamento Experimental.
- Resumo das Características do Medicamento (RCM).

- Ficheiro XML, que é o ficheiro relativo à base de dados *EudraCT (European Clinical Trials Database)*, para o registo do ensaio clínico na Comunidade Europeia.

Em formato papel deve ser enviado:

- Um requerimento do PPCE e PAEC dirigido ao Presidente da CEIC / Presidente do Infarmed, que deve chamar a atenção para quaisquer aspetos relevantes relacionados com o pedido identificando claramente os documentos onde se encontra a informação relacionada com estes aspetos destacados.
- O Comprovativo do pagamento de Taxa.
- O Formulário do Pedido devidamente assinado, cujo modelo pode ser obtido no site da CEIC e no site do Infarmed.
- Documento de confirmação do número *EudraCT*, que corresponde ao número de registo do ensaio clínico na Comunidade Europeia.

No âmbito das submissões dos dois ensaios clínicos que realizei, começou-se por preparar e recolher toda a documentação dos vários Centros identificados para participar no ensaio, contactando o investigador principal em cada Centro. Esta documentação engloba desde as condições do Centro de ensaio, assim como informação em termos de recursos humanos (equipa do estudo), documentação específica do investigador principal e o acordo financeiro (primeira versão elaborada de acordo com os requisitos de cada Centro) entre o promotor / representante do promotor e Centro de ensaio. A documentação que diz respeito ao estudo (protocolo, brochura do investigador, informação acerca do (s) medicamento (s) experimental (ais) foi facultada pelo promotor.

Depois de recolher toda a documentação necessária, a mesma é organizada de acordo com as normas orientadoras da CEIC e do Infarmed.

Após validação do Pedido quer pela CEIC quer pelo Infarmed, começa a contagem do tempo para emissão da autorização. O monitor deve estar atento para controlar as *deadlines* previstas e as que são exigidas pelo promotor.

Segundo as estatísticas do Infarmed em relação ao ano de 2011, o tempo médio total de autorização de um ensaio clínico no Infarmed foi de 41 dias, dos 88 ensaios clínicos submetidos. Em 2009 e 2010 as estatísticas apontam para 42 dias **(18)**.

Relativamente à CEIC, as estatísticas referem que o tempo médio para emissão do parecer final no ano de 2011 foi de 59,7 dias tendo sido emitidos 76 pareceres favoráveis e 3 desfavoráveis (22).

5.2.1.1 O futuro das Submissões às Entidades Competentes CEIC e Infarmed: Submissão eletrónica - Plataforma Nacional de Ensaio Clínicos (PNEC)

Em 2010 foi estabelecida uma Plataforma Nacional de Ensaio Clínicos, na sequência da identificação de problemas e constrangimentos à realização de Ensaio Clínicos com medicamentos em Portugal. Esta Plataforma constitui um fórum que permite que todos os parceiros da investigação clínica (autoridades, promotores, investigadores, Centros, CROs e doentes) trabalhem em conjunto no sentido de transformar a investigação clínica em Portugal, através de uma abordagem estratégica de identificação de oportunidades e obstáculos à investigação clínica nacional. Os principais objetivos desta plataforma passam pela identificação e resolução dos principais problemas e constrangimentos associados à realização de ensaios clínicos com medicamentos em Portugal, promoção da realização de investigação clínica de elevada qualidade, garantindo a eficiência de todo o processo, aumento do número de ensaios clínicos de fases mais precoces a realizar em Portugal pretende contribuir para o desenvolvimento de Centros de excelência. Com esta plataforma qualquer pessoa pode saber que medicamentos estão a ser testados, onde e até quando dura o recrutamento respetivo. Esta ferramenta permite que não seja apenas o Centro de investigação a procurar voluntários, mas também os doentes possam ter uma participação mais ativa na sua candidatura (23).

Tive conhecimento desta novidade durante o estágio na Unidade de Estudos Clínicos da *Keypoint CRO* e destaco-a no presente tópico aqui abordado visto que em breve este portal dará acesso a uma ferramenta de submissão eletrónica de pedidos de autorização de ensaios clínicos e respetivas alterações, a submissão de pedidos associados a processos de aprovação de ensaios clínicos que se encontrem em fase de análise pelas entidades competentes, a seleção e adequação da informação referente ao ensaio clínico, evitando assim as duplicações. Esta ferramenta ainda se encontra em desenvolvimento, mas espera-se que brevemente possa ser implementada e de certa forma agilize o processo de submissão de um ensaio clínico às entidades competentes.

5.2.2 Visitas de Início, Monitorização e Encerramento na perspetiva de observadora

Durante o período de estágio foi possível acompanhar e colaborar esporadicamente na realização de visitas de início, monitorização e encerramento de 3 ensaios clínicos, 2 na área da oncologia e um em doentes com colite ulcerosa. Como esta colaboração foi mais esporádica e com o acompanhamento de uma monitora, encaro no presente relatório, os procedimentos inerentes às visitas de início, monitorização e encerramento de um ensaio clínico numa perspetiva de observadora.

O fluxograma de etapas de um ensaio clínico é muito semelhante ao de um estudo observacional, isto porque como não existe legislação específica para um estudo observacional, adotam-se os requisitos que estão disponíveis para realizar ensaios clínicos em Portugal.

No ponto 5.2.1 foi descrito brevemente o processo de submissão de um ensaio clínico às entidades envolvidas. Posteriormente a esta fase e após ser obtido o parecer/autorização de cada entidade, inicia-se o ensaio clínico em cada Centro participante e realiza-se a designada visita de início com a equipa do ensaio. Esta visita de início decorre com base na mesma metodologia descrita anteriormente para um estudo observacional, tendo em conta que normalmente a equipa do estudo é maior e os procedimentos a serem apresentados são dirigidos a vários intervenientes no ensaio, desde a farmácia, os demais laboratórios (radiologia, anatomia patológica, análises clínicas) consoante os requisitos do protocolo.

Para além destas presenças, é necessária também a participação da equipa de co-investigadores que irão dar apoio ao investigador principal na condução do ensaio. Todos estes elementos devem estar presentes na visita de início e deve ficar devidamente registado que todos obtiveram formação no protocolo do ensaio.

Relativamente às visitas de monitorização, o número de visitas depende do que o promotor determina de acordo com os objetivos, o desenho, a complexidade e tamanho da amostra do ensaio. O objetivo primário das visitas de monitorização é o mesmo que para estudos observacionais, isto é, assegurar que os requisitos legais aplicáveis estão a ser cumpridos e o ensaio decorre de acordo com o que é previsto pelo protocolo.

Os aspetos que me parecem mais importantes de serem revistos nas visitas de monitorização de ensaios clínicos são a revisão dos procedimentos inerentes à obtenção do CI dos participantes, a avaliação dos procedimentos de notificação de eventos adversos relacionados com a medicação experimental e a avaliação dos procedimentos relacionados com a administração do medicamento(s) experimental(ais).

As visitas de monitorização à farmácia devem ser realizadas de um modo regular no sentido de assegurar que o(s) farmacêutico(s) do ensaio cumprem o protocolo. No âmbito do ensaio clínico HERICA, foi possível colaborar no designado procedimento “Contabilização da medicação” em vários Centros, já em fase de encerramento. Foi uma tarefa que considerei muito importante acompanhar, porque permitiu perceber qual a melhor estratégia para monitorizar. O investigador do estudo deve cumprir as suas responsabilidades no que diz respeito aos requisitos de armazenamento e dispensa da medicação do ensaio, tal como refere o protocolo e os demais requisitos aplicáveis. Este deve manter os formulários de receção, dispensa e devolução da medicação do ensaio devidamente atualizados e preenchidos pois o monitor irá basear-se nestes formulários para monitorizar. Começa-se por rever a medicação que foi prescrita pelo médico, a que foi entregue ao doente pelo farmacêutico, a devolvida pelo doente e a que se encontra disponível na farmácia. Todos os frascos, ou caixas vazias devem ser devolvidas pelo doente, para serem contabilizadas e posteriormente ao encerramento do estudo serem destruídas após obtida respetiva autorização por parte do promotor. O procedimento de contabilização da medicação é importante para avaliar a adesão do participante à terapêutica experimental, a sua compreensão do regime de tratamento e assim conseguir-se demonstrar a eficácia e segurança do(s) medicamento(s) em estudo.

O CRD do ensaio é também alvo de monitorização, e portanto o monitor em cada visita deve confirmar que este se encontra completo e de acordo com o que está registado no processo clínico do doente.

Tal como nos estudos observacionais é necessário realizar *updates* regulares do estado dos Centros para o promotor e também para os vários investigadores envolvidos no ensaio. Para os investigadores estes *updates* podem servir de estímulo e sensibilização (em algumas fases do ensaio) para o recrutamento.

Em relação ao encerramento de um ensaio clínico, os aspetos gerais também já foram descritos no ponto 5.1.5, mas de acordo com o que acompanhei, o que destaco é que de facto o monitor nestas visitas deve assegurar que todos os documentos essenciais estão presentes no dossier do investigador (no Centro), assim como os vários CI. O CRD deve estar completo e todas as *queries* resolvidas. Toda a informação de segurança relativamente ao medicamento(s) experimental (ais) deve ter sido devidamente notificada ao promotor e às autoridades competentes. Com a equipa do ensaio, deve-se rever os procedimentos de arquivo da documentação do ensaio e as suas responsabilidades na manutenção da documentação em local apropriado durante 15 anos após conclusão ou interrupção do ensaio. Estes também devem ser alertados para a possível

ocorrência de auditorias, realizadas pelo promotor e inspeções, realizadas pelas entidades competentes, ao Centro, mesmo depois do estudo terminar.

5.2.3 Experiência como *Study Site Coordinator*

Um *Study Site Coordinator* é um profissional de saúde que trabalha sob a supervisão do investigador principal ou monitor de determinado estudo de investigação. Esta pessoa é responsável por organizar todos os aspetos de um projeto de investigação, auxilia na coordenação da implementação e execução de um estudo de investigação num determinado Centro. Pode ficar responsável por recolher os dados dos participantes necessários para concretização dos objetivos do estudo, gerir todas as *timelines* que se relacionam com o projeto, organizar os documentos do estudo, interagir com os participantes e investigadores do estudo, marcar as visitas dos participantes ao Centro, assegurando a adesão ao protocolo do estudo e requisitos regulamentares aplicáveis. Normalmente é a pessoa de contacto do Centro para o monitor.

A minha experiência como *Study Site Coordinator* decorreu no âmbito de um ensaio clínico na área de oncologia, em fase de seguimento (pós período de tratamento) dos doentes que foram incluídos. Mais concretamente, a minha responsabilidade centrou-se no registo dos dados de seguimento dos doentes incluídos, no Caderno de Recolha de Dados, papel, do estudo.

5.3 Medical Writing

5.3.1 Colaboração na redação do Protocolo de Estudos Investigacionais

Durante o estágio foi possível colaborar na redação do protocolo de estudos observacionais. Esta colaboração foi sobretudo em termos de pesquisa bibliográfica e redação da introdução dos mesmos.

Segundo as Boas Práticas Clínicas, o protocolo é o documento que descreve todos os passos de desenvolvimento e implementação do estudo. Este documento permite que todos os intervenientes sigam os mesmos passos e assim previne falhas na recolha de informação crucial para o estudo, garantindo o rigor dos resultados obtidos. A redação de um protocolo deve ser feita em função dos objetivos científicos e estratégicos do estudo. Em termos de escrita o protocolo do estudo deve ser detalhado, preciso e claro.

Relativamente à introdução de um protocolo, que foi portanto a tarefa em que colaborei ativamente, esta deve ser escrita de forma a transmitir ao leitor a justificação para se estudar o tema proposto. É importante fazer referência a estudos que abordaram o mesmo tema, de acordo com a revisão bibliográfica efetuada e demonstrar qual o impacto do que pretendemos estudar para o individuo participante, seja um benefício direto ou indireto.

Quando realizei esta tarefa, inicialmente tive algumas dificuldades em termos de seleção da informação relevante, tipo de linguagem a usar e organização da informação. A técnica que adotei em função daquilo que me foi transmitido foi começar por entender o objetivo principal do estudo. Depois de perceber o objetivo principal do estudo, passei a realizar uma pesquisa bibliográfica em função das palavras-chave identificadas para o assunto a estudar. Ler, sublinhar e resumir a informação relevante foi uma técnica que me permitiu ultrapassar a dificuldade de selecionar a informação mais relevante e escrever de forma organizada essa mesma informação.

Ao realizar esta tarefa percebi que para elaborar a introdução é importante conhecer muito bem o que se pretende com o estudo e fazer uma boa revisão da literatura disponível na área.

5.3.2 Colaboração na redação de Artigos Científicos

Durante o estágio tive oportunidade de colaborar na escrita de dois artigos científicos. Neste contexto foram adquiridas competências em termos de escrita e estruturação da informação médica. O objetivo de se publicar um artigo científico é providenciar um documento que contenha informação suficiente para permitir aos leitores avaliarem as observações feitas pelos

autores do artigo, repetirem a experiência se o desejarem e determinar se as conclusões retiradas são devidamente justificadas pelos dados apresentados.

Todos os manuscritos são construídos de maneira similar, embora existam sempre algumas diferenças notáveis em termos de formato, de acordo com a revista em que se pretende publicar o artigo. Quando se começa a redigir, surgem algumas dúvidas acerca do tipo de linguagem e estrutura a utilizar. O nome da revista no qual se pretende publicar o artigo é de alguma forma um aspeto importante, de forma a se seguir os requisitos da revista logo no início do processo. As normas gerais em termos de estrutura e tipo de linguagem, estão descritas em *“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication”* (24).

De acordo com os princípios gerais, a estrutura básica de um artigo é apresentada pelo acrónimo *IMRDAD* (*Introdução, Métodos, Resultados, Discussão*).

Relativamente à Introdução, o importante, tal como descrito nos princípios gerais, é que esta seja breve e descreva claramente a questão que se pretende responder com o estudo efetuado. De acordo com o livro *“How to Write a Paper”*, uma sugestão interessante pode ser pedir a uma outra pessoa que de acordo com o que foi escrito na introdução do artigo, nos diga a questão a que se pretende responder. Se a pessoa responder sucintamente, com uma frase curta, então é porque se conseguiu transmitir a mensagem de forma correta. Na Introdução do artigo também se faz referência a estudos realizados na área, de forma a justificar o propósito do estudo (25).

Na secção dos métodos, descreve-se como foi efetuado o estudo. O protocolo do estudo e o relatório estatístico são uma boa fonte de informação para redigir esta secção. Com esta secção pretende-se descrever, defender o desenho do estudo e providenciar detalhe suficiente de forma a que alguém que pretenda repetir o estudo o possa fazer.

Os resultados do estudo são uma secção crucial do artigo, onde se escreve o que realmente se conseguiu concretizar. Dois aspetos importantes devem ser tidos em conta nesta parte do artigo, deve ser feita uma descrição geral dos principais resultados do estudo concretizados e os dados devem ser apresentados de forma clara e concisa. A principal dificuldade enfrentada foi relativamente à seleção dos dados a apresentar. É importante apresentar apenas os dados relevantes e representativos. Em relação à análise estatística dos resultados, esta deve ser transmitida de forma acessível e apropriada. É muito importante não duplicar informação, isto é, o que é apresentado em figuras e tabelas não deve ser descrito detalhadamente no corpo de texto do artigo (25).

Por fim, a discussão do artigo, esta secção não deve ser mais do que um terço do total do artigo (Introdução, Métodos, Resultados, Discussão). Para quem tem pouca experiência na área é uma das partes do artigo mais difíceis de escrever. É importante sumariar os resultados mais importantes, discutir possíveis problemas relacionados com os métodos utilizados, comparar os resultados encontrados com resultados prévios dos estudos anteriores, discutir as implicações clínicas e científicas dos resultados encontrados e sugerir aspetos a serem abordados, estudados no futuro de acordo com os resultados encontrados **(25)**.

6. DISCUSSÃO

Se a formação de base é importante é importante para o bom desempenho no estágio, existe todavia um conjunto de competências que foram adquiridas durante o estágio e de dificuldades sentidas associadas ao tipo de tarefa desempenhada.

6.1 Competências adquiridas durante o estágio

Durante os 9 meses de estágio desenvolvi competências técnicas e sociais que foram cruciais para a entrada no mercado de trabalho.

Desenvolvi competências técnicas ao nível da implementação e execução de estudos clínicos assim como no *Start-up* e Monitorização.

No enfoco das funções associadas a *Start-up*, foi possível proceder à avaliação da exequibilidade dos Centros participantes, submissão dos estudos às Autoridades Competentes e aos Centros participantes envolvendo a preparação da documentação exigida por cada entidade para avaliação e consecutiva aprovação do estudo.

No âmbito da Monitorização desempenhei tarefas tão diversas como: realização de visitas de início para explicitação do estudo à equipa de investigação, visitas de monitorização que visaram assegurar o cumprimento do protocolo, das Boas Práticas Clínicas e restantes requisitos regulamentares aplicáveis no garantir da qualidade dos dados recolhidos em cada Centro e visitas de encerramento que procuram resolver os aspetos pendentes e regularizar a situação de cada Centro de forma a notificar às autoridades a conclusão do estudo.

Os projetos que me foram atribuídos permitiram-me aprofundar conhecimentos clínicos sobre diversas áreas terapêuticas, nomeadamente: oncologia, gastroenterologia, cardiologia, ginecologia e obstetrícia.

Ao nível do *Medical Writing*, os conhecimentos foram adquiridos através da participação na elaboração de secções de artigos científicos e realização de pesquisa bibliográfica em diferentes áreas científicas.

Por último, e ainda falando de competências adquiridas, posso salientar as competências sociais. Desenvolvi autonomia, confiança e uma boa capacidade de gestão do tempo com inerente estabelecimento de prioridades quando me foram atribuídos vários projetos a decorrerem em paralelo e com *timelines* específicas.

A interação com várias equipas de investigadores, assim como o contacto com as várias realidades de cada Centro de investigação permitiram-me adquirir competências ao nível da interação pessoal que eu considero uma mais-valia para o meu futuro, como proatividade, versatilidade, visão estratégica, capacidade de resolução de conflitos e uma boa capacidade de comunicação oral.

6.2 Contributo da formação de base para o bom desempenho durante o estágio

A formação académica que adquiri durante os 4 anos na Universidade de Aveiro foi um contributo essencial para o bom desempenho das tarefas confiadas na *Keypoint CRO*, enquanto estagiária.

Na fase de *Start-up* de um estudo clínico, o conhecimento do papel das entidades competentes no processo de aprovação de um estudo clínico, assim como do próprio processo de submissão e respetivas normas de orientação para formular o pedido de aprovação, permitiram-me uma participação ativa nesta fase de implementação de um estudo clínico.

Relativamente à monitorização, a formação em Boas Práticas Clínicas revelou ser uma base acompanhar e colaborar na monitorização de estudos clínicos desde cedo.

No que diz respeito à componente científica dos protocolos dos estudos, os conhecimentos de anatomia e fisiologia foram uma mais-valia para assimilar os procedimentos específicos de cada estudo em áreas de saber diversas.

O conhecimento das etapas do processo de implementação e execução de um estudo clínico assim como o conhecimento da legislação aplicável a cada uma destas etapas foram os requisitos essenciais para a colaboração ativa na *Keypoint CRO*.

6.3 Reflexão sobre os pontos críticos e eventuais dificuldades em cada fase de implementação de um Estudo

De uma maneira geral o principal desafio foi a adaptação dos conteúdos teóricos, adquiridos durante a formação académica, a cada situação específica da realidade clínica.

- Contacto inicial com os Centros para divulgação e apresentação do estudo: Nesta fase é já exigido um conhecimento aprofundado do protocolo do estudo, visto que o monitor é o ponto de contacto para qualquer esclarecimento. Demonstrar coerência no discurso efetuado é extremamente importante para transmitir de uma forma sucinta e esclarecedora o que se pretende implementar.

- Avaliação da exequibilidade de um Centro de investigação: No meu ponto de vista, é de extrema importância garantir a exequibilidade de um Centro na fase inicial de implementação, para assegurar o sucesso e a duração que o protocolo prevê para o projeto. Os custos inerentes à implementação de um estudo e o tempo de aprovação do estudo que um novo centro pode levar, fazem desta fase um ponto crítico de um projeto.

- Submissão de um estudo às autoridades competentes e aos Centros investigacionais: Numa perspetiva global do processo de implementação de um estudo em território nacional, a fase da submissão de um estudo é a que consome mais tempo.

A burocracia existente em cada hospital e o tempo que o CA/CE de cada hospital leva para aprovar o estudo continua a ser bastante. O processo de aprovação de um estudo nos hospitais pode ir de 2 a 6 meses. Se falarmos nas ARS a situação ainda é mais demorosa, visto que são organismos mais centralizados que abrangem vários Centros de Cuidados de Saúde Primários.

Um outro aspeto difícil de controlar é a frequência com que os requisitos de submissão para cada Centro hospitalar vão alterando ao longo do tempo, verificando-se por isso uma necessidade de constante atualização a este nível. O processo é demorado não só na fase de preparação da documentação para submissão como na própria aprovação pela instituição.

No caso específico dos estudos observacionais, não há legislação específica, logo não há um modelo para cada Centro seguir e emitir o seu parecer em relação a determinado estudo. Cada CE/CA avalia o estudo em função dos requisitos da própria instituição, e por isso ocorrem situações em que o estudo é aprovado em alguns Centros de investigação e recusado noutros. Pode-se afirmar que a ausência de legislação específica para os estudos observacionais dificulta o processo de avaliação / aprovação pelas várias instituições onde se pretende implementar o estudo.

Concluindo, uma das principais razões para que Portugal continue a ser um local pouco atrativo para realizar investigação clínica é a burocracia existente na fase de submissão dos estudos aos Centros e às próprias autoridades competentes, e a burocracia na avaliação para emissão de parecer.

- Iniciação do Centro: A visita de início como já foi referido, é o momento para esclarecer as dúvidas e questões em relação aos procedimentos do estudo. Na minha opinião os aspetos mais importantes a ter em conta são:

- Confirmar sempre com antecedência a data agendada com o Investigador Principal para realizar a visita.
- Agendar a visita com todos os elementos da equipa do estudo, uma vez que tem que ser assegurada a formação de toda a equipa e o cumprimento do protocolo na sua íntegra durante o decorrer do estudo.
- Transmitir a informação de uma forma assertiva de modo a captar a atenção da equipa para os aspetos mais importantes do protocolo.

Os requisitos exigidos para efetuar este tipo de visitas são uma boa capacidade de comunicação oral e uma boa preparação do protocolo do estudo.

- Monitorização de um estudo: Os processos clínicos em papel nem sempre são fáceis de analisar, devido à falta de percetibilidade e de informação registada por cada investigador. De reforçar a constante ausência de registos nos processos clínicos por parte das equipas médicas o que corrobora os resultados apurados por um estudo comparativo sobre o desempenho clínico de Hospitais de Portugal e Espanha, no que diz respeito à quantidade de informação registada nos processos clínicos, onde se conclui que é importante mobilizar a classe médica para um preenchimento mais exaustivo dos processos clínicos, para que, após a sua codificação, resulte um retrato mais fiel da complexidade e da severidade dos doentes **(26)**. Importa destacar o papel que podem ter as faculdades de medicina na formação dos futuros médicos quanto à importância dos registos clínicos, a sua clareza, exaustividade e no cumprimento dos requisitos das Boas Práticas Clínicas. A organização/informatização dos processos e dos arquivos clínicos, a formação em serviço e o papel insubstituível das chefias e direções médicas, a par de uma intervenção persuasiva da Ordem dos Médicos, podem desempenhar um papel importante **(26)**.

Por último refiro-me ao acompanhamento telefónico que para alguns estudos observacionais é a única forma de acompanhamento. É bastante complicado garantir a boa qualidade dos dados do estudo, e que este seja conduzido de acordo com todos os requisitos aplicáveis. É um grande desafio para o monitor, visto que há muita coisa no Centro que não pode ser controlada à distância, nomeadamente a forma como é obtido o Consentimento Informado e o preenchimento do CRD, quando este não é eletrónico.

- Encerramento: Apesar de não ter participado tão ativamente nesta fase de um estudo, tive oportunidade de acompanhar visitas de encerramento e percebi que esta pode ser uma fase crítica se o acompanhamento não tiver sido eficaz, isto é, quando se tratam de estudos ao qual está contemplado apenas um acompanhamento telefónico, na visita de encerramento podemos deparar com um panorama um pouco crítico, quando o Centro não foi acompanhado presencialmente e portanto há aspetos que nem sempre foram possíveis de ser controlados à distância.

7. CONCLUSÃO

Com esta experiência de 9 meses concluo que a escolha do estágio curricular numa CRO foi a decisão mais correta. O Grupo *Keypoint* como empresa acolhedora permitiu-me crescer a todos os níveis. As competências adquiridas ao nível da monitorização, *start-up* e todas as competências sociais tornaram-me uma profissional apta para as atuais exigências do mercado de trabalho. Considero portanto que os objetivos previamente definidos foram concretizados com sucesso e a colaboração no Grupo *Keypoint* foi uma experiência bastante positiva.

Aconselho a todos os estudantes que estão a iniciar a sua vida profissional na área do setor farmacêutico a optarem por um estágio em CRO's full service, porque a oportunidade de colaborar diariamente numa empresa multidisciplinar com um grande leque de serviços permite experienciar diferentes tarefas, desenvolver competências em diferentes áreas e assim adquirir o tipo de perfil procurado pelas empresas do atual mercado de trabalho.

Por último destaco o contributo que a formação académica teve para o bom desempenho profissional. A formação multidisciplinar direcionada para a investigação, desenvolvimento, avaliação, aprovação e comercialização de produtos para a saúde permitiu-me ter uma rápida colaboração ativa.

Estar empregada neste momento numa multinacional na área que estudei, tendo como cenário a atual taxa de desemprego em Portugal, considero ser uma conquista que em muito fica a dever-se ao tipo de formação recebida e à oportunidade que o Grupo *Keypoint* me ofereceu durante os 9 meses de estágio.

BIBLIOGRAFIA

1. "What are the differences among different study designs, and what are the relative advantages of each?". STATS; [citado em 2012]; Disponível em: http://stats.org/fag_type.htm.
2. EMA. "Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)" (20 February 2012).
3. Vale MdCJPd. "Estudos Observacionais". CEIC; [citado em 2012]; Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXAO/Microsoft%20Word%20-%20Estudos%20Observacionais%20em%20portuges.pdf.
4. "Lei n.º 46/2004", Diário da República - I Série - Parte A nº. 195 de 19/08/2004. (19 de Agosto de 2004).
5. "Fases de um Ensaio Clínico". Roche Portugal; [citado em 2012]; Disponível em: <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao/fase-clinica/fases-de-um-ensaio-clinico/>.
6. Lei nº 67/98, 26 de outubro - "Lei de Proteção de Dados Pessoais", Diário da República. I - Série A, Diário da República, (1998)
7. Deliberação nº 227 (2007), "Aplicável aos tratamentos de dados pessoais efetuados no âmbito de estudos de investigação científica na área da saúde", CNPD, (2007).
8. IEA Guidelines for proper conduct of epidemiological research. "Good Epidemiological Practice", (Novembro de 2007).
9. ISPE. "Good Pharmacoepidemiological Practices", (2007).
10. World Medical Association Declaration of Helsinki. "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (Outubro 2008).
11. "Ensaio Clínicos: A dupla face de Portugal ". netPharma Indústria; Março 2010 [citado 2012]; Disponível em: http://industria.netfarma.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=2424&Itemid=50.
12. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (4 de Abril de 2001).
13. Decreto-Lei n.º 102/2007, Transpondo para ordem jurídica interna a Diretiva nº 2005/28/CE, (2 de abril 2007).
14. DIRECTIVA 2005/28/CE DA COMISSÃO, (8 de abril de 2005).
15. Deliberação nº 333, "Sobre a protecção de dados pessoais nos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano" de 16 de Julho de 2007, CNPD, (2007).
16. IMS Institute for Healthcare Informatics. "IMS Market Prognosis Europe 2011-2015". Portugal: 2011.

17. Kenneth A. Getz JRV. "Successful Outsourcing: Tracking Global CRO Usage". Applied Clinical Trials. 2009. Aug 17.
18. Infarmed. "Estatísticas de Avaliação de Ensaaios Clínicos pelo Infarmed". 2011 [citado em 2012]; Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/ENSAIOS_CLINICOS/ESTATISTICAS/2011.
19. Ordem dos Farmacêuticos. "Lançamento da Plataforma Nacional de Ensaaios Clínicos". 2012 [citado em 2012]; Disponível em: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid/ofWebInst_09/defaultArticleViewOne.asp?categoryID=1492&articleID=5475.
20. "Ensaaios Clínicos do CHLN 2011". CHLN - Hospital de Santa Maria; [citado em 2012]; Disponível em: http://www.hsm.min-saude.pt/default.aspx?tabid=1712&MenuActive=InvesClin#ID_5.
21. Manual da Qualidade. Grupo Keypoint. 2012.
22. "Atividades da CEIC durante o ano de 2011". CEIC; 31 de Dezembro de 2011 [citado em 2012]; Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/ESTATISTICA/Actividades-Estat%EDsticasCEIC-2011.pdf.
23. Apresentação do Portal Ensaaios Clínicos. 2012 [citado em 2012]; Disponível em: http://www.pnec.pt/portal/page/portal/PORTAL_PNEC.
24. International Committee of Medical Journal Editors. "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication", (abril 2010).
25. Hall GM. "How to Write a Paper". 4th, editor 2011.
26. "Benchmarking Clínico - Estudo Comparativo entre Grandes Hospitais Universitários Ibéricos". Abril 2012.
27. ICH Topic E6 (R1) - Guideline for Good Clinical Practice, (2002). European Medicines Agency.
28. Directiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 4 de Abril de 2001 (2001).

ANEXO I - Glossário de Termos (27, 28)

Autoridade Competente – entidade que tem o poder de regular. De acordo com as Boas Práticas Clínicas (ICH.GCP guideline) Autoridade Competente pode também ser denominada Autoridade Regulamentar. Estas são as autoridades que revêm os dados clínicos submetidos e que conduzem inspeções com o objetivo de assegurar o cumprimento dos requisitos regulamentares aplicados à condução de estudos investigacionais. Em Portugal o Infarmed é a Autoridade Competente.

Caderno de Recolha de Dados – documento eletrónico ou em papel, desenhado para registar toda a informação exigida pelo protocolo para ser transmitida ao promotor de cada estudo clínico.

Centro- local onde são conduzidas as atividades relacionadas com determinado estudo de investigação.

CRO – pessoa ou organização (comercial, académica ou outra) contractada pelo promotor para realizar uma ou mais funções e deveres do promotor do estudo.

Consentimento Informado – processo pelo qual um sujeito confirma voluntariamente a sua vontade em participar num determinado estudo, depois de ter sido informado de todos os aspetos do estudo que são considerados relevantes para a sua decisão de participar. O consentimento informado é documentado por um formulário de consentimento informado, específico por estudo, que deve ser assinado e datado pelo participante.

Documentos Fonte – documentos, dados e registos originais (por exemplo, registos hospitalares, notas laboratoriais, diários dos participantes no estudo, formulários de dispensa de medicação da farmácia. cópias de certificados, exames médicos, registos da farmácia, dos laboratórios e de outros departamentos médicos envolvidos no estudo).

Documentos Essenciais – documentos que individualmente e coletivamente permitem avaliar a condução de um estudo e a qualidade dos dados produzidos.

Dossier de Submissão – dossier que contempla todos os documentos necessários para a submissão de um estudo a um Centro de investigação, de acordo com os requisitos de cada respetivo Centro.

Ensaio Clínico Multicêntrico – estudo realizado de acordo com um único protocolo, em mais de um Centro de ensaio e, consequentemente, por mais de um investigador principal.

EudraCT – Base de Dados onde se registam todos os ensaios clínicos realizados na comunidade

Exequibilidade – processo que permite selecionar os melhores Centros e investigadores para participar num estudo. Neste processo pretende-se avaliar as condições do Centro, em termos de equipamentos, recursos humanos e potencial de recrutamento assim como disponibilidade para participar no projeto.

Farmacocinética - área da farmacologia que estuda o efeito do organismo num determinado fármaco, nomeadamente ao nível da sua Absorção, Distribuição, Metalização e Eliminação.

Farmacodinamia - área da farmacologia que estuda o efeito de um determinado fármaco ou medicamento no organismo.

Investigador Principal – pessoa responsável por conduzir o estudo no Centro. Se o estudo é conduzido por uma equipa de indivíduos no Centro, o investigador principal é a pessoa responsável por liderar a equipa

Monitor – é a pessoa responsável por supervisionar o progresso de um estudo e assegurar que este é conduzido, registado e reportado de acordo com o protocolo, SOPs, e todos os requisitos regulamentares aplicáveis.

Medicamento experimental - princípio ativo sob forma farmacêutica ou de placebo, experimentado ou utilizado como referência num ensaio clínico. Os produtos que beneficiem já de autorização de colocação no mercado, mas sejam utilizados ou formulados de modo diferente do autorizado, ou utilizados para uma indicação não autorizada ou destinada a obter informações mais amplas sobre a forma autorizada são também considerados medicamentos experimentais.

Promotor – um indivíduo, instituição, ou organização que tem a responsabilidade para iniciar, gerir e/ou financiar um estudo investigação.

Queries – questões que o promotor coloca ao investigador de forma a clarificar ou completar melhor a informação que é registada no CRD É um mecanismo de garantia de qualidade, de forma a assegurar qualidade nos dados recolhidos para serem analisados.

ANEXO II - Investigação Clínica em Portugal – Estatísticas do Infarmed de 2011

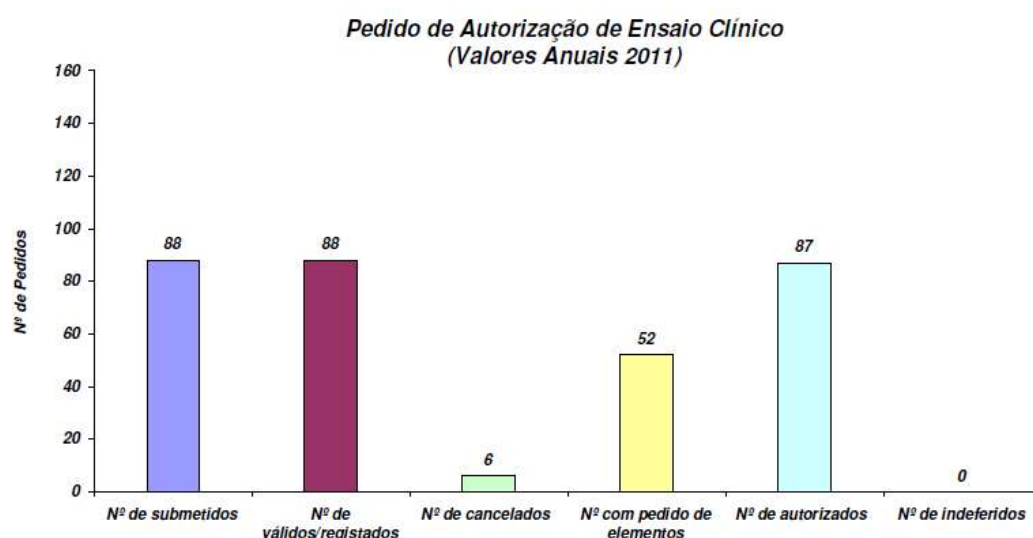


Figura 9 Pedido de Autorização de Ensaio Clínico – Estatísticas de 2011. Fonte: adaptado de Infarmed 2011 (18)

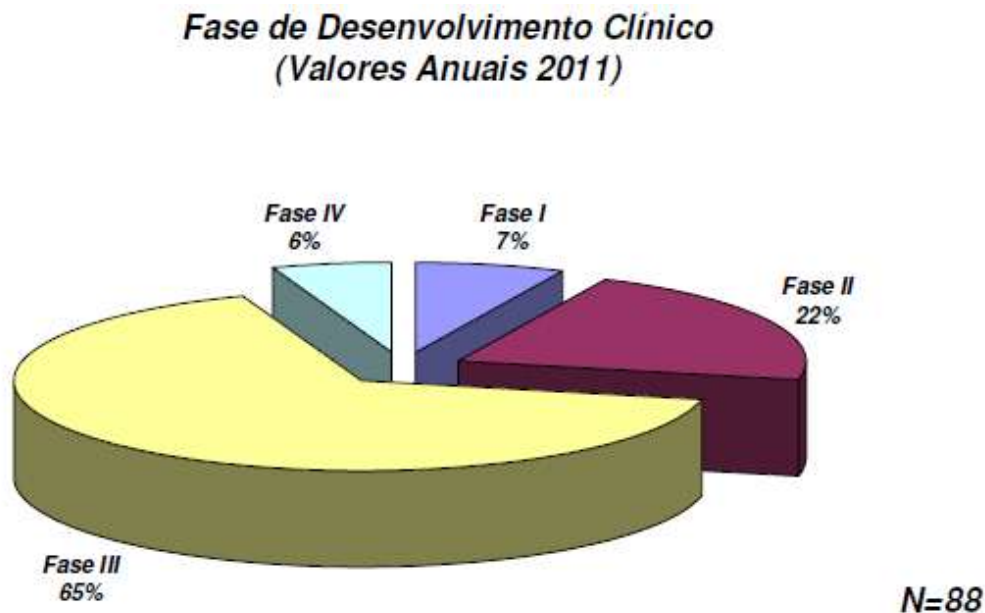
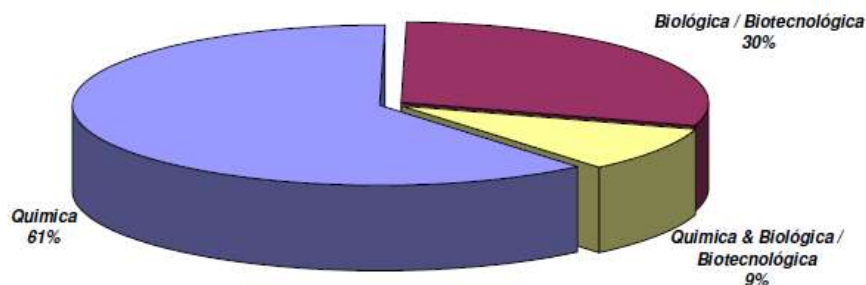


Figura 10 Fase de Desenvolvimento Clínico – Estatísticas de 2011. Fonte: adaptado de Infarmed 2011 (18)

Origem da(s) Substância(s) Activa(s) do(s) Medicamento(s) Experimental(ais) de Teste (Valores Anuais 2011)



N=88

Figura 11 Origem da(s) Substância(s) Activa(s) do(s) Medicamento(s) Experimental(ais) de Teste – Estatísticas de 2011. Fonte: adaptado de Infarmed 2011 (18)

Classificação ATC do(s) Medicamento(s) Experimental(ais) (Valores Anuais 2011)

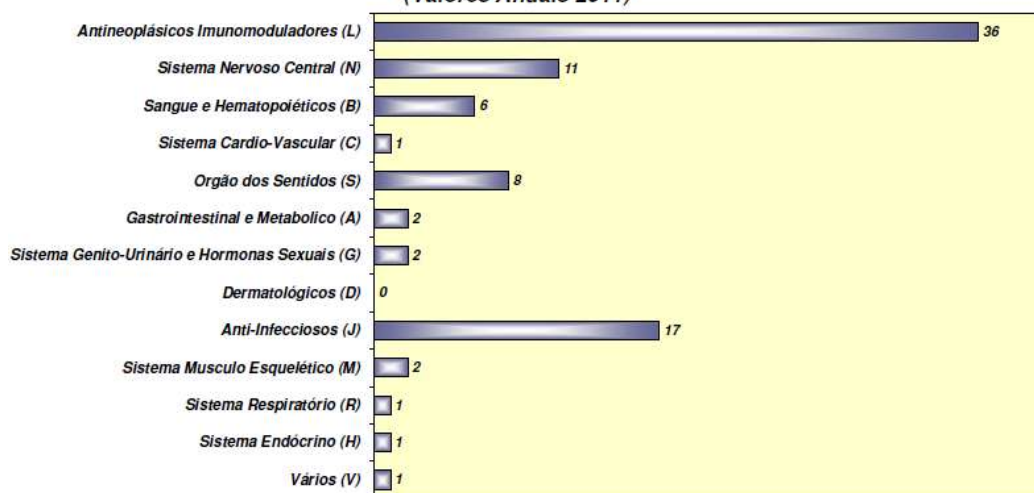


Figura 12 Classificação ATC do(s) Medicamento(s) Experimental(ais) – Estatísticas de 2011. Fonte: adaptado de Infarmed 2011 (18)

